

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

Uw brief van  
11 januari 2011

Uw kenmerk  
Farma-3405691

Datum  
18 juli 2011

Ons kenmerk  
ZA/2011070513

Behandeld door  
M. van der Graaff

Doorkiesnummer  
(020) 797 88 92

Onderwerp  
CFH-rapport 11/34: lapatinib (Tyverb®)

Geachte mevrouw Schippers,

In de brief van 11 januari jl. heeft u het College voor zorgverzekeringen (CVZ) verzocht om een inhoudelijke toetsing uit te voeren met betrekking tot lapatinib (Tyverb®). De Commissie Farmaceutische Hulp (CFH) heeft deze beoordeling inmiddels afgerond. De overwegingen hierbij treft u aan in het CFH-rapport 11/34 dat als bijlage is toegevoegd.

Tyverb® is beschikbaar in de vorm van tabletten die 250 mg van de actieve stof bevatten.

De huidige aanvraag is voor één van de indicaties waarvoor het product is geregistreerd, namelijk voor de behandeling van postmenopauzale vrouwen met hormoonreceptorpositieve (HR+) gemetastaseerde borstkanker waarbij de tumor een overexpressie van ErbB2 (HER2+) vertoont. Behandeling geschiedt in combinatie met een aromataseremmer. De patiënten komen niet in aanmerking voor chemotherapie.

Bij postmenopauzale patiënten met HR+ HER2+ gemetastaseerde borstkanker zonder snelle progressie, zonder uitgebreide viscerale metastasen en zonder hersenmetastasen heeft eerstelijnsbehandeling met lapatinib in combinatie met een aromataseremmer een therapeutische gelijke waarde ten opzichte van trastuzumab in combinatie met een aromataseremmer.

Lapatinib in combinatie met een aromataseremmer is niet onderling vervangbaar met enig ander in het GVS opgenomen middel en komt in principe in aanmerking voor opname op Bijlage 1B van het GVS.

Opname van lapatinib op bijlage 1B zal gepaard gaan met meerkosten ten laste van het farmaciebudget die kunnen oplopen tot € 2,0 miljoen per jaar.

Voor het indienen van een farmaco-economisch dossier is indertijd vrijstelling verleend omdat de aanneme toen nog was dat er slechts enige tientallen patiënten zouden zijn.

Daardoor zou het kostenbeslag in enig jaar binnen vijf jaar na introductie onder de vastgestelde grens van € 0,5 miljoen blijven.

Het is staand beleid dat in geval van niet-clusterbaarheid en gelijkwaardigheid aan een ander middel, opname alleen dan mogelijk is als er geen meerkosten voor het GVS zijn. Zoals eerder genoemd zijn deze meerkosten er echter wel. Het is evenwel aannemelijk dat deze meerkosten voor een belangrijk deel gecompenseerd worden door besparingen op intramurale uitgaven aan trastuzumab. Daarom beveelt CVZ aan dat VWS in dit geval bij wijze van uitzondering lapatinib opneemt in het GVS.

Als lapatinib ook gebruikt zou worden buiten de indicatie waarvoor de CFH een gelijke waarde vastgesteld heeft, namelijk bij patiënten met de indicatie gemetastaseerde Her2+ borstkanker na falen van trastuzumab, kunnen de meerkosten ca. € 1,5 miljoen per jaar hoger uitvallen.

CVZ raadt u dan ook aan de toepassing van lapatinib strikt te beperken tot HR+/HER2+ positieve patiënten (met inachtneming van de overige in de indicatie omschreven beperkingen), en vergoeding alleen dan toe te staan indien het product in combinatie met een aromataseremmer wordt toegepast.

Hoogachtend,

dr. A. Boer  
Wvd. Voorzitter Raad van Bestuur

*Rapport*

**CFH-rapport 11/34  
lapatinib (Tyverb®) in combinatie met  
een aromataseremmer**

Vastgesteld in de CFH vergadering van 27 juni 2011

***Uitgave***

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

***Volgnummer***

2011013922

***Afdeling***

Zorg Advies

***Auteur***

Dr. M. van der Graaff

***Doorkiesnummer***

Tel. (020) 797 88 92

## Inhoud:

*pag.*

	<i>Samenvatting</i>
1	1. Inleiding
1	2. Nieuwe chemische verbinding
1	2.a. lapatinib (Tyverb®)
1	2.a.1. Voorstel fabrikant
1	2.a.2. Beoordeling opname in het GVS
2	2.a.3. Beoordeling criteria onderlinge vervangbaarheid
3	2.a.4. Conclusie onderlinge vervangbaarheid
3	2.a.5. Standaarddosering
3	2.a.6. Conclusie plaats in het GVS
3	2.a.7. Literatuur
4	2.b.1. Therapeutische waardebeoordeling
4	2.b.2. Conclusie therapeutische waarde
5	2.c.1. Beoordeling doelmatigheid
5	2.d.1. Kostenconsequentieraming
5	2.d.2. Conclusie kostenconsequentieraming
6	3. Conclusie

# 1. Inleiding

In de brief van 11 januari 2011 verzoekt de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport de voorzitter van het College voor zorgverzekeringen een inhoudelijke toetsing uit te voeren over lapatinib (Tyverb®) in combinatie met een aromataseremmer.

## 2. Nieuwe chemische verbinding

### **Samenstelling Geregistreeerde indicatie**

### **2.a. lapatinib (Tyverb®)**

Tyverb 250 mg filmomhulde tabletten

Tyverb is geïndiceerd voor de behandeling van patiënten met borstkanker waarbij de tumor een overexpressie van HER2 (ErbB2) vertoont in combinatie met een aromataseremmer voor postmenopauzale vrouwen met hormoonreceptorpositieve gemetastaseerde ziekte, die op dit moment niet in aanmerking komen voor chemotherapie. De patiënten in de registratieonderzoeken waren niet eerder behandeld met trastuzumab of een aromataseremmer.

Daarnaast is lapatinib geregistreerd 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.

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

De fabrikant stelt opname voor op Bijlage 1B van de Regeling Zorgverzekeringen.

#### *2.a.2. Beoordeling opname in het GVS*

Om de plaats van een geneesmiddel in het GVS te kunnen vaststellen moet eerst worden beoordeeld of het onderling vervangbaar is met reeds in het GVS opgenomen geneesmiddelen. Lapatinib in combinatie met een aromataseremmer zou, conform de geregistreeerde indicatie en de visie van de beroepsgroep, kunnen worden ingezet bij postmenopauzale patiënten met hormoonreceptor-positieve (HR+) en HER2-positieve gemetastaseerde borstkanker die momenteel vooral behandeld worden met trastuzumab in combinatie met een aromataseremmer. Trastuzumab is geregistreerd voor HER2+ gemetastaseerde borstkanker en wordt, volgens de beroepsgroep, ingezet bij de groep voor wie ook lapatinib in combinatie met een aromataseremmer is geregistreerd. Trastuzumab is echter niet in het GVS opgenomen. Belangrijk uitgangspunt bij de toetsing van de onderlinge vervangbaarheid is dat er alleen wordt vergeleken met middelen met een gelijksoortig indicatiegebied die zijn

opgenomen in het GVS. Er wordt in dit CFH-rapport dan ook niet getoetst op onderlinge vervangbaarheid van lapatinib met trastuzumab, ook al is trastuzumab in combinatie met een aromataseremmer momenteel naar het oordeel van de beroepsgroep de belangrijkste behandeling bij de patiënten voor wie lapatinib in combinatie met een aromataseremmer is geregistreerd. Lapatinib in combinatie met een aromataseremmer wordt, volgens de beroepsgroep, mogelijk ingezet bij een beperkte groep patiënten die momenteel in aanmerking komen voor monotherapie met een aromataseremmer, te weten letrozol, anastrozol en exemestaan. Lapatinib in combinatie met een aromataseremmer wordt, volgens de geregistreerde indicatie, niet ingezet bij patiënten die in aanmerking komen voor behandeling met chemotherapie zoals docetaxel, paclitaxel, epirubicine of doxorubicine. Er wordt in dit CFH-rapport dan ook niet getoetst op onderlinge vervangbaarheid van lapatinib met docetaxel, paclitaxel, epirubicine of doxorubicine.

***Gelijksoortig  
indicatiegebied***

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

Lapatinib in combinatie met een aromataseremmer wordt toegepast bij postmenopauzale patiënten met gemetastaseerde of lokaal gevorderde hormoonreceptorpositieve (HR+) HER2-positieve borstkanker. De aromataseremmers letrozol, anastrozol en exemestaan worden in de praktijk als monotherapie, toegepast binnen de beperkte subgroep met 'zeer langzame progressie'. Ze zijn in het GVS opgenomen op bijlage 1A in het cluster '0L02BGAO'. De relevante geregistreerde indicatie van letrozol is: 'Eerstelijnsbehandeling bij postmenopauzale vrouwen met hormoon-afhankelijke borstkanker in een gevorderd stadium'. De relevante geregistreerde indicatie van anastrozol is 'Behandeling van vergevorderd mammacarcinoom bij postmenopauzale vrouwen.' De relevante geregistreerde indicatie van exemestaan is: 'Exemestaan is geïndiceerd voor de behandeling van gevorderde borstkanker bij vrouwen met een natuurlijke of geïnduceerde postmenopauze bij wie progressie is opgetreden na anti-oestrogeentherapie. De werkzaamheid is niet aangetoond bij patiënten met een negatieve oestrogeenreceptorstatus.'

Volgens de beroepsgroep is deze toepassing van letrozol, anastrozol en exemestaan echter in de praktijk beperkt tot de groep met 'zeer langzaam progressief groeiende tumoren'. De hoofdindicatie van lapatinib in combinatie met een aromataseremmer is behandeling van postmenopauzale vrouwen met HER2+ HR+ gemetastaseerde borstkanker die niet in aanmerking komen voor chemotherapie en bij wie de tumor 'niet heel langzaam en niet heel snel groeit en/of bij wie geen uitgebreide viscerale metastasen bestaan'. Deze groep wordt, volgens de beroepsgroep, momenteel vooral behandeld

met trastuzumab in combinatie met een aromataseremmer, maar trastuzumab zit niet in het GVS.

Conclusie: het indicatiegebied van lapatinib is niet gelijksoortig als dat van letrozol, anastrozol en exemestaan..

***Gelijke toedieningsweg***

Letrozol, anastrozol en exemestaan worden oraal toegediend.  
Conclusie: de toedieningsweg is gelijk.

***Bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie***

Lapatinib in combinatie met een aromataseremmer en letrozol, anastrozol en exemestaan zijn bestemd voor postmenopauzale vrouwen. Conclusie: de leeftijdscategorie komt overeen.

***Klinische relevante verschillen in eigenschappen***

De gunstige en ongunstige effecten, die zich kunnen voordoen bij de gehele populatie, zijn beschreven in het FT-rapport. Lapatinib in combinatie met een aromataseremmer (letrozol) gaf in één dubbelblind gerandomiseerd fase III onderzoek een ongeveer 5 maanden langere progressievrije overlevingsduur dan letrozol als monotherapie. De algehele overlevingsduur en kwaliteit van leven waren niet significant verschillend. Lapatinib gaat gepaard met bijwerkingen.  
Conclusie: er was een klinisch relevant verschil in eigenschappen ten opzichte van letrozol.

*2.a.4. Conclusie onderlinge vervangbaarheid*

Lapatinib in combinatie met een aromataseremmer is **niet onderling vervangbaar met de aromataseremmers letrozol, anastrozol of exemestaan, want het indicatiegebied is niet gelijksoortig**. Wel is de toedieningsweg gelijk, zijn lapatinib en de aromataseremmers bestemd voor dezelfde leeftijdscategorieën en is er een klinisch relevant verschil in eigenschappen.

*2.a.5. Standaarddosering*

De in de SPC aanbevolen dosering voor deze indicatie is 1.500 mg eenmaal per dag.

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

Lapatinib in combinatie met een aromataseremmer is niet onderling vervangbaar met enig ander in het GVS opgenomen middel en komt in principe in aanmerking voor opname op Bijlage 1B van het GVS.

*2.a.7. Literatuur*

- Bijlage: Farmacotherapeutisch Rapport lapatinib (Tyverb) in combinatie met een aromataseremmer

- College voor Zorgverzekeringen. Farmacotherapeutisch rapport trastuzumab (Herceptin). Diemen: CVZ, 2005.
- College voor Zorgverzekeringen. Farmacotherapeutisch rapport extramurale toepassing trastuzumab (Herceptin) bij de behandeling van HER2-positieve borstkanker. Diemen: CVZ, 2010. .
- Johnston S, Pippin J, Jr., Pivot X, et al. Lapatinib combined with letrozole versus letrozole and placebo as first-line therapy for postmenopausal hormone receptor-positive metastatic breast cancer. J Clin Oncol 2009;27:5538-46.

## **2.b.**

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

**Gunstige effecten:** In het dubbelblinde gerandomiseerde fase III onderzoek EGF 30008 werden 219 postmenopauzale vrouwen (leeftijd 44-87 jaar) met gemetastaseerde (95%) of lokaal gevorderde (5%) hormoonreceptorpositieve (HR+) HER2+ borstkanker, in goede algemene en cardiale conditie, gerandomiseerd naar lapatinib 1.500 mg in combinatie met letrozol 2,5 mg versus placebo in combinatie met letrozol 2,5 mg. Patiënten met 'uitgebreide symptomatische' viscerale metastasen en/of met hersenmetastasen waren uitgesloten. De mediane PFS was 5,2 maanden langer in de groep met lapatinib/letrozol dan in de groep met letrozol (HR 0,71 [0,53-0,96], p=0,019). Een indirecte vergelijking tussen deze resultaten en die met trastuzumab in combinatie met anastrozol (TANDEM onderzoek) heeft beperkte bewijskracht, vanwege belangrijke verschillen in onderzochte populatie en behandelresultaat in de referentiegroep. Niettemin is deze indirecte vergelijking mogelijk en deze laat zien dat de progressievrije overlevingsduur bij behandeling met lapatinib vergelijkbaar is aan die met trastuzumab, beide in combinatie met een aromataseremmer.

**Ongunstige effecten:** De bijwerkingen van lapatinib in combinatie met letrozol, vooral graad 3 diarree, huiduitslag en misselijkheid, zijn frequenter dan die van letrozol.

**Ervaring:** De ervaring met lapatinib is beperkt. De ervaring met aromataseremmers is ruim. De ervaring met trastuzumab is voldoende.

**Toepasbaarheid:** Voor en tijdens behandeling met lapatinib en ook met trastuzumab moet de patiënt controleerd worden op o.a. cardiale risico's en long- en leverfunctiestoornissen. Profylactische behandeling met anti-diarreemiddelen wordt aanbevolen.

**Gebruiksgemak:** Lapatinib, letrozol en anastrozol worden oraal toegediend. Trastuzumab wordt intraveneus toegediend.

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

Bij postmenopauzale patiënten met HR+ HER2+



gemetastaseerde borstkanker zonder snelle progressie, zonder uitgebreide viscerale metastasen en zonder hersenmetastasen heeft eerstelijnsbehandeling met lapatinib in combinatie met een aromataseremmer een therapeutische gelijkewaarde ten opzichte van trastuzumab in combinatie met een aromataseremmer. Trastuzumab is echter niet in het GVS opgenomen.

## **2.c.**

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

Hiervoor is vrijstelling verleend

## **2.d.**

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

Opname van lapatinib op bijlage 1B zal gepaard gaan met meerkosten ten laste van het farmaciebudget die kunnen oplopen tot € 2.000.000 per jaar. Als lapatinib daarnaast ook gebruikt wordt buiten de indicatie waarvoor de CFH een gelijke waarde vastgesteld heeft, namelijk bij patiënten met de indicatie gemetastaseerde Her2-positieve borstkanker na falen van trastuzumab, kunnen de meerkosten ca. € 1.500.000 per jaar hoger uitvallen. De meerkosten zijn berekend zonder rekening te houden met besparingen in het intramurale budget in verband met vervanging van trastuzumab (Budgettair Kader Zorg).

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

Aan opname van lapatinib in combinatie met een aromataseremmer in het GVS zijn meerkosten verbonden ten opzichte van trastuzumab in combinatie met een aromataseremmer en ook ten opzichte van een aromataseremmer als monotherapie.

### 3. Conclusie

Lapatinib in combinatie met een aromataseremmer is niet onderling vervangbaar met enig ander in het GVS opgenomen middel maar aan opname van lapatinib in combinatie met een aromataseremmer in het GVS zijn meerkosten verbonden. Lapatinib in combinatie met een aromataseremmer komt daarom niet aanmerking voor opname op Bijlage 1B van het GVS (met een standaarddosering van 1.500 mg).

De Voorzitter van de Commissie  
Farmaceutische Hulp

De Secretaris van de Commissie  
Farmaceutische Hulp

Prof. dr. J.H.M. Schellens

Dr. M. van der Graaff

## Farmacotherapeutisch rapport lapatinib (Tyverb®) in combinatie met een aromataseremmer bij de indicatie 'gemetastaseerd HR+ HER2+ mammacarcinoom'

### Geneesmiddel. Lapatinib (oraal) in combinatie met een aromataseremmer (oraal)

**Geregistreerde indicatie.** "Tyverb is geïndiceerd voor de behandeling van patiënten met borstkanker waarbij de tumor een overexpressie van HER2 (ErbB2) vertoont in combinatie met een aromataseremmer voor postmenopauzale vrouwen met hormoonreceptorpositieve gemetastaseerde ziekte, die op dit moment niet in aanmerking komen voor chemotherapie. De patiënten in de registratieonderzoeken waren niet eerder behandeld met trastuzumab of een aromataseremmer."

**Dosering.** 1.500 mg eenmaal daags.

**Werkingsmechanisme.** Lapatinib, een 4-anilinoquinazoline, is een reversibele remmer van het intracellulaire kinasedomein van zowel Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR, ErbB1) als Human Epidermal Receptor Type 2- (HER2, ErbB2). Via blokkade van fosforylering van deze receptoren remt lapatinib tumorcelgroei in vitro en in diverse diermodellen.

### Samenvatting therapeutische waarde

**Gunstige effecten.** In het dubbelblinde gerandomiseerde fase III onderzoek EGF 30008 werden 219 postmenopauzale vrouwen (leeftijd 44-87 jaar) met gemetastaseerde (95%) of lokaal gevorderde (5%) hormoonreceptorpositieve (HR+) HER2+ borstkanker, in goede algemene en cardiale conditie, gerandomiseerd naar lapatinib 1.500 mg in combinatie met letrozol 2,5 mg versus placebo in combinatie met letrozol 2,5 mg. Patiënten met 'uitgebreide symptomatische' viscerale metastasen en/of met hersenmetastasen waren uitgesloten. De mediane PFS was 5,2 maanden langer in de groep met lapatinib/letrozol dan in de groep met letrozol (HR 0,71 [0,53-0,96], p=0,019), waarbij geen significante verlenging van de OS en verbetering of verslechtering van de kwaliteit van leven in vergelijking tot letrozol monotherapie werd aangetoond. Hoewel een indirecte vergelijking tussen deze studieresultaten en resultaten van een vergelijkbare studie waarin trastuzumab en anastrozol met placebo en anastrozol werden vergeleken met voorzichtigheid dient plaats te vinden is het aannemelijk dat de PFS bij behandeling met lapatinib ten opzichte van trastuzumab, beide in combinatie met een aromataseremmer, vergelijkbaar is.

**Ongunstige effecten.** De bijwerkingen van lapatinib en trastuzumab zijn, voorzover bekend, vergelijkbaar. De bijwerkingen van lapatinib in combinatie met letrozol, vooral graad 3 diarree, huiduitslag en misselijkheid, zijn frequenter dan die van letrozol alleen.

**Ervaring.** De ervaring met lapatinib is beperkt. De ervaring met trastuzumab en met aromataseremmers is ruim. **Toepasbaarheid.** Voor en tijdens behandeling met lapatinib moet de patiënt controleerd worden op o.a. cardiale risico's en long- en leverfunctiestoornissen. Profylactische behandeling met anti-diarreemiddelen wordt aanbevolen.

**Gebruiksgemak.** Lapatinib, letrozol en anastrozol worden oraal toegediend. Trastuzumab wordt intraveneus toegediend.

**Eindconclusie.** Bij postmenopauzale patiënten met HR+ HER2+ gemetastaseerde borstkanker zonder snelle progressie, zonder uitgebreide viscerale metastasen en zonder hersenmetastasen heeft eerstelijnsbehandeling met lapatinib in combinatie met een aromataseremmer een therapeutische gelijke waarde ten opzichte van trastuzumab in combinatie met een aromataseremmer.

## **1. Aandoening**

**Symptomen.** De belangrijkste verdachte symptomen zijn een palpabele tumor, veelal door de patiënte zelf ontdekt, en intrekkingen van huid of tepel en verandering van de contour van de borst. Veel carcinomen worden bij screening ontdekt voordat deze tot symptomen aanleiding geven.<sup>1</sup> In Nederland vindt screening in het kader van het bevolkingsonderzoek borstkanker plaats bij vrouwen tussen 50 en 75 jaar. Bij bepaalde risicofactoren, zoals dragerschap van BRCA1 of BRCA2 mutaties, of als sprake is van bijvoorbeeld klinisch geobjectiveerde bloederige tepeluitvloed, bestaat er voor de huisarts ook een indicatie voor verwijzing buiten het landelijk bevolkingsonderzoek om.

**Ontstaanswijze.** De tumor ontwikkelt zich uit het epitheel van de afvoergangen (ductuli) en klierbuisjes (lobuli). Aanvankelijk is vooral sprake van intraluminale groei zonder infiltratie (carcinoma in situ). Soms wordt dit stadium overgeslagen en leiden een of meer mutaties direct tot een invasief carcinoom. Tumoren van 1-2 cm noemen we klinisch vroeg ontdekte carcinomen, hoewel de tumor biologisch dan al ten minste twee derde van zijn totale groei heeft ondergaan. Infiltrerende groei vindt plaats langs de klierbuisjes, de bindweefselstrengen en het weinig weerstand biedende vetweefsel in de borst. Tumorcellen kunnen lymfevaten en bloedvaten op deelfde wijze als witte bloedcellen penetreren, waardoor metastasering kan plaatsvinden al voor de tumor ontdekt is. De belangrijkste gebieden waar metastasen op afstand voorkomen zijn lymfeklieren, longen, lever en bot.<sup>1</sup>

**Prevalentie/incidentie.** Van alle maligne ziekten komt borstkanker bij vrouwen in Nederland het meest voor. Voor vrouwen van 35-50 jaar is het de belangrijkste doodsoorzaak. Jaarlijks wordt bij ongeveer 13.000 patiënten borstkanker (ca. 12.000 invasief en ca. 1.300 in situ) vastgesteld en overlijden er ongeveer 3.300 vrouwen aan de gevolgen van de ziekte.<sup>2</sup>

**Ernst/prognose.** Op afstand gemetastaseerd mammacarcinoom is een niet curabele ziekte. De mediane overleving na vaststelling van de metastasering is 1,5-2 jaar.<sup>3</sup> Hoe later de metastasen na primaire therapie optreden des te langer is in het algemeen de overleving daarna, variërend van enkele maanden tot vele jaren. De slechtste overleving wordt gevonden bij patiënten bij wie de eerste metastasen in lever, peritoneum of hersenen worden gevonden.<sup>1</sup> Door het beschikbaar komen van nieuwe behandelopties is de 10-jaars overleving van gemetastaseerde patiënten de laatste decennia gestegen van 2% naar 10%. Een bescheiden aantal patiënten met hormoongevoelige tumoren of met een complete remissie na chemotherapie kan zeer langdurige en stabiele remissies tonen na systemische behandeling.<sup>3,5</sup> Ongeveer 20% van de tumoren heeft een overexpressie van de humane epidermale receptor-2 (HER2+). Borstkanker met HER2 overexpressie is gecorreleerd met een slechte prognose en wordt anders behandeld dan borstkanker zonder HER2-overexpressie.

**Behandeling. Algemeen.** De behandeling van vroege borstkanker bestaat in het algemeen uit chirurgie en/of radiotherapie. 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.<sup>3</sup>

**Behandeling bij HR+ tumor.** Volgens de landelijke richtlijn Mammacarcinoom van de Nationale Borstkanker Organisatie Nederland (NABON)<sup>3</sup> en volgens internationale richtlijnen (American Society of Clinical Oncology, ASCO<sup>6</sup> en National Comprehensive Cancer Network, NCCN<sup>7</sup>) komen postmenopauzale patiënten met een gemetastaseerd, hormoonreceptor (oestrogeen- of progesteronreceptor) positief mammacarcinoom in aanmerking voor eerstelijnsbehandeling met aromataseremmers. Aromataseremmers geven een hoger remissiepercentage, een langere

ziektevrije overleving, langere overlevingsduur en minder trombo-embolische complicaties dan tamoxifen.<sup>8-12</sup> De niet-steroidale aromataseremmers (letrozol en anastrozol) worden meer gebruikt dan de steroidale (exemestaan), mogelijk omdat er met de niet-steroidale aromataseremmers langere ervaring bestaat.<sup>13</sup> Aromataseremmers gaan een reversibele binding aan met het enzym aromatase waardoor uiteindelijk oestrogeenproductie in de hormoonafhankelijke tumorcellen wordt geremd. Bij premenopauzale vrouwen zijn aromataseremmers gecontraïndiceerd, in verband met een reactieve stijging van het follikel stimulerend hormoon (FSH) en de gonadale oestrogeenproductie indien de eierstokken intact zijn. De bijwerkingen van aromataseremmers zijn voornamelijk beperkt tot oestrogeendepletie (opvliegers, slijmvliesatrofie en calciumverlies uit het skelet).<sup>14</sup> Er zijn geen studies die superioriteit voor steroidale versus niet-steroidale aromataseremmers hebben aangetoond.<sup>3</sup> De keuze van hormonale therapie hangt af van de menopauzale status, het toxiciteitsprofiel van de medicamenten en het interval na adjuvante hormonale behandeling.<sup>3,15</sup> Andere hormonale therapieën zijn de irreversibele oestrogeenreceptor inhibitor fulvestrant, ovariële functie-uitschakeling, de selectieve oestrogeenreceptor modulator tamoxifen en medroxyprogesteronacetaat.<sup>3,16,17</sup>

Snelle progressie. De reactie op hormonale therapie treedt soms langzaam op zodat een observatieperiode van 3 maanden of langer nodig kan zijn om tumorregressie waar te nemen.<sup>18</sup> Patiënten met 'snelle progressie' van de ziekte worden mede daarom meestal primair behandeld met chemotherapie, ongeacht de hormonale status.<sup>3</sup> Hiervan is sprake als hormonale therapie niet meer effectief lijkt te zijn, bij uitgebreide en snelgroeiende viscerale metastasen (long, lever, lymfangitis) en/of bij massale beenmerg metastasering met ernstige cytopenie. Anthracycline-bevattende schema's hebben in het algemeen de voorkeur, een alternatief is taxaanbevattende therapie (docetaxel, paclitaxel). Wanneer gekozen wordt voor paclitaxel als eerstelijns palliatieve behandeling dan is het zinvol bevacizumab hieraan toe te voegen. Capecitabine, vinorelbine, (gepegyleerd) liposomaal doxorubicine, gemcitabine en cycofosfamide/methotrexaat/fluorouracil (CMF) chemotherapie zijn opties voor latere behandellijnen.<sup>3</sup>

Behandeling bij HR-positieve en HER2-positieve tumor. De HER2-status wordt vastgesteld met immunofluorescentie (IHC) en/of fluorescentie-in situ hybridisatie (FISH). Bij HER2-positieve (IHC3+ of FISH-positief) gemetastaseerde borstkanker is trastuzumab voor eerstelijnsbehandeling geregistreerd, monotherapie of in combinatie met een taxaan voor patiënten bij wie eerstelijnsbehandeling met een anthracycline niet geschikt is. In de Nederlandse en de Amerikaanse (NCCN) richtlijn wordt geadviseerd om trastuzumab niet in combinatie met anthracycline-bevattende chemotherapie te geven, in verband met de kans op cardiale dysfunctie (frequentie van 27%). De huidige versie van de richtlijn Mammacarcinoom geeft geen specifiek behandeladvies voor postmenopauzale vrouwen met gemetastaseerde borstkanker waarbij de tumor zowel HER2-positief als hormoonreceptor-positief is. In de NCCN-richtlijn wordt geadviseerd om bij patiënten met HR-positief HER2-positief mammacarcinoom initieel hormonale behandeling te starten. Bij snelle ziekteprogressie (uitgebreide viscerale metastasen) worden ook deze patiënten vaak toch behandeld met chemotherapie, vaak gecombineerd met trastuzumab, in plaats van hormonale therapie (en bij goede algemene conditie).<sup>19,20</sup> Met trastuzumab in combinatie met een taxaan (met name docetaxel) zijn, ongeacht de HR-status, in fase II onderzoeken en één fase III onderzoek significante verschillen in zowel progressievrije als algehele overlevingsduren gevonden in de orde van 5-9 maanden ten opzichte van het taxaan.<sup>21-25</sup> Bij postmenopauzale vrouwen met HR-positief HER2-positief gemetastaseerd mammacarcinoom ('TANDEM' onderzoek) is een verschil van 2,4 maanden in mediane PFS gevonden met trastuzumab/anastrozol ten opzichte van anastrozol monotherapie.<sup>25,26</sup> Op basis van dit onderzoek heeft de Commissie Beoordeling Oncologische Middelen (CieBOM) van de Nederlandse Vereniging van Medisch Oncologen (NVMO) de conclusie getrokken dat de combinatie van hormoontherapie met trastuzumab 'vooral geïndiceerd lijkt te zijn bij patiënten met een HR+ mammacarcinoom bij wie het klinisch gedrag van de tumor niet zo agressief is en/of bij wie chemotherapie niet haalbaar is.'<sup>27</sup> Kanttekeningen daarbij waren: ten eerste, de verschillen in PFS en overige uitkomstparameters waren beperkt, evenals de absolute PFS binnen de groep met trastuzumab/anastrozol. Ten tweede, in het TANDEM onderzoek werd geen significant verschil in algehele overleving gevonden, mogelijk door de cross-over na progressie bij 70% van de patiënten. Ten derde kon, na een centrale herhaling van de oestrogeen- en progesteronreceptorbepalingen, bij een kwart van de patiënten de HR-positiviteit niet worden bevestigd. Dit komt overigens overeen met ervaringen in eerdere studies.<sup>7</sup> Ook kan de hormoonreceptorstatus verschillen tussen de primaire tumor en metastasen.<sup>7</sup> In de praktijk heeft trastuzumab in combinatie met een aromataseremmer een plaats bij de behandeling van patiënten met een niet zeer langzame en niet

zeer snel groeiende tumor zonder uitgebreide viscerale metastasen, waarbij rekening wordt gehouden met factoren als cardiale comorbiditeit en algemene conditie. Dit indicatiegebied komt overeen met de groep voor wie lapatinib in combinatie met een aromataseremmer is geregistreerd. Om redenen van gebruiksgemak (orale toedieningsvorm) en veronderstelde gelijke effectiviteit en bijwerkingen is de beoogde toepassing van lapatinib in combinatie met een aromataseremmer bedoeld als alternatief voor de momenteel meest gebruikelijke behandeling, trastuzumab in combinatie met een aromataseremmer.

## **2. Beoordelingsmethode**

### **2a Keuze vergelijkende behandeling**

Bij HR-positief HER2-positief gemetastaseerd mammacarcinoom bestaat de standaardbehandeling volgens de genoemde Nederlandse NABON-richtlijn en internationale (NCCN, ASCO) richtlijnen momenteel uit monotherapie met een aromataseremmer, in de praktijk meestal letrozol of anastrozol. Er is echter inmiddels vooral een plaats voor trastuzumab in combinatie met een aromataseremmer bij patiënten met HR-positief HER2-positief gemetastaseerd mammacarcinoom zonder 'snelle progressie' of voor wie chemotherapie niet geschikt is. Slechts bij een zeer kleine groep met zeer langzame ziekteprogressie, of bij patiënten die geen HER2-blokkade verdragen, heeft monotherapie met een aromataseremmer een plaats.

Een (indirecte) vergelijking van lapatinib in combinatie met een aromataseremmer ten opzichte van trastuzumab in combinatie met een aromataseremmer is dan ook het meest relevant voor de therapeutische waardebeoordeling. Vergelijking van lapatinib in combinatie met een aromataseremmer ten opzichte van een aromataseremmer als monotherapie heeft slechts ondersteunende betekenis. Trastuzumab in combinatie met een taxaan is een geregistreerd alternatief bij patiënten met HER2-positief gemetastaseerd mammacarcinoom ongeacht de HR-status. Bij positieve HR-status is deze therapie gereserveerd voor de groep met 'snelle progressie' (gedefinieerd als o.a. aanwezigheid van uitgebreide viscerale metastasen).<sup>3</sup> Voor de groep zonder 'snelle progressie' is een vergelijking van lapatinib in combinatie met een aromataseremmer ten opzichte van trastuzumab in combinatie met een taxaan daarom niet relevant.

### **2b Verantwoording literatuuronderzoek**

Bij de beoordeling werd gebruik gemaakt van de 1B-tekst van het registratiedossier,<sup>28</sup> de EPAR<sup>19</sup> en van onderzoeken die gepubliceerd zijn in peer reviewed tijdschriften. Een literatuuronderzoek werd uitgevoerd in de bestanden van *Medline*, *Embase* en *Cochrane* op 1 februari 2011. De volgende zoektermen werden gebruikt: lapatinib, Tyverb, trastuzumab, Herceptin, breast cancer mamma carcinoma, metastatic, HER2, human epidermal factor, ErbB2, estrogen receptor, ER+, progesteron receptor, PgR+, HR+. Daarnaast werden literatuurlijsten van de in het dossier aanwezige publicaties geraadpleegd. Er werden geen relevante trials gevonden die niet in het dossier aanwezig waren. Tabellen 1-3 geven weer welke van de gevonden studies en andere bronnen zijn gebruikt.

**Tabel 1. Klinische studies die zijn betrokken in de beoordeling**

1 <sup>e</sup> auteur en jaar van publicatie [ref]	onderzoeks-opzet (level of evidence)	Patiënten		interventie en controle	follow-upduur	belangrijkste uitkomst-maten <sup>29</sup>	Kans op bias /opmerking
		aantal	kenmerken				
Johnston 2009 <sup>19,30-32</sup>	dubbelblinde gerandomiseerde fase III trial (A2)	ITT: 1.286 HER2+: 219	postmenopauzale vrouwen; leeftijd 44-87 jaar; gemetastaseerde (95%)/ lokaal gevorderde (5%) HR+borstkanker; ECOG PS 0-1*; normale LVEF#; exclusie: uitgebreide viscerale en/of hersen-metastasen, voorafgaande therapie (zoals anti-EGFR/HER2) voor gemetastaseerde ziekte	HER2+ groep: lapatinib 1.500 mg/dag + letrozol 2,5 mg/dag (n=111); letrozol 2,5 mg/dag (n=108)  randomisatie gestratificeerd op HER2 status en aanwezigheid van viscerale metastasen	HER2+ groep: 1,8 jaar. Behandelduur: lapatinib+letrozol: mediaan 40 weken letrozol: mediaan 38 weken;	PFS, tumorrespons (CR, PR, SD), OS kaliteit van leven (FACT-G, FACT-B) <sup>32</sup>	de exclusie-criteria uitgebreide viscerale metastasen en hersenmetastasen niet getalsmatig toegelicht; blinding niet altijd mogelijk i.v.m. specifieke bijwerkingen; eventuele vervolgbehandeling na ziekteprogressie niet toegelicht; verschil in PFS onderzoekers/review commissie
Kaufman 2009 <sup>26</sup>	open gerandomiseerde fase III trial (A2)	ITT: 207 HER2+:207	postmenopauzale vrouwen; mediane leeftijd 55 jaar; HR+ HER2+ gemetastaseerde borstkanker; ECOG PS 0-1*; LVEF >50%; exclusie o.a. hersenmetastasen, hartziekten, voorafgaande chemotherapie <6 maanden	intalics (4 mg/kg oplaaddosis, daarna wekelijks 2 mg/kg +anastrozol 1 mg/dag) (n=103); anastrozol 1 mg/dag) (n=104)	2 jaar	PFS, tumorrespons (CR, PR, SD), OS	cross-over van anastrozol naar trastuzumab/anastrozol bij onvoldoende respons bij 70%; uitgebreide viscerale metastasen waren niet uitgesloten; gelijktijdige of voorafgaande behandeling met tamoxifen of anastrozol voor al dan niet gemetastaseerde ziekte was toegestaan.

ITT: intention-to-treat. HER2+: Human Epidermal Receptor type 2 positief. HR+: hormoonreceptor(oestrogeenreceptor en/of progesteronreceptor)-positief. ECOG PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status. LVEF: linker ventrikel ejectiefractie. EGFR: Epidermal growth factor receptor. PFS: progressievrije overlevingsduur, gedefinieerd als tijd van randomisatie tot hetzij ziekteprogressie (radiologisch of klinisch vastgesteld) of dood ongeacht doodsoorzaak. CR: complete remissie. PR: partiële remissie. SD: stabiele ziekte. OS: algehele overlevingsduur. TTP: time to treatment failure, gedefinieerd als tijd van randomisatie tot ziekteprogressie, staken van behandeling ongeacht de reden, gebruik van andere soort antitumor behandeling of dood. \* goede-redelijke algemene conditie # binnen de normaalwaarden per deelnemend centrum † Karnofsky score ≤60

**Tabel 2. Klinische studies die niet zijn betrokken in de beoordeling**

<i>1<sup>e</sup> auteur en jaar van publicatie [ref]</i>	<i>reden van verwerpen/toelichting</i>
Huober 2010 <sup>33</sup>	Abstract. Het onderzoek is niet gepubliceerd in verband met te traag verlopende inclusie (2003-2007). Open-label vergelijkend onderzoek trastuzumab in combinatie met letrozol versus letrozol ('ELECTRA' trial).
Slamon 2001 <sup>22</sup>	Snelle progressie. open-label gerandomiseerde fase III trial: trastuzumab+paclitaxel versus paclitaxel.
Diverse <sup>21,34-39</sup>	Fase II onderzoeken. Trastuzumab in combinatie met taxanen.

**Tabel 3. Andere bronnen die zijn gebruikt in de beoordeling**

<i>titel [ref]</i>	<i>uitgevende instantie</i>
Richtlijn Mammacarcinoom (landelijk met regionale toevoeging, versie 2008)	Vereniging Integrale Kankercentra VIKC
HER2-blokkade en endocriene therapie bij behandeling mammacarcinoom <sup>27</sup>	Commissie Beoordeling Oncologische Medicijnen van de Nederlandse Vereniging van Medische Oncologie (NVMO)
NCCN richtlijn <sup>7</sup>	National Comprehensive Cancer Network
ASCO richtlijn <sup>5</sup>	American Society of Clinical Oncology
Lapatinib and trastuzumab in combination with an aromatase inhibitor for the first-line treatment of metastatic hormone-receptor positive breast cancer which over-expresses HER2 <sup>40</sup>	Liverpool Review and Implementation Group (LRiG), National Institute for Clinical Excellence (NIHR HTA programme nr 09/101/01)

### **1. 3. Therapeutische waarde**

De therapeutische waarde van lapatinib in combinatie met een aromataseremmer is beoordeeld op de criteria gunstige effecten, ongunstige effecten, ervaring, toepasbaarheid en gebruiksgemak.

#### **1.a. 3a Gunstige effecten**

**Uitkomstmaten.** 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).<sup>29</sup> Het responspercentage ('overall response rate' [ORR]) is de som van de complete en partiële responspercentages (CR+PR). De tijd tot progressie of 'time to treatment failure' (TTP) en de progressievrije overlevingsduur (PFS) gelden als intermediaire parameters voor de effectiviteit. De PFS is gedefinieerd als tijd van randomisatie tot hetzij ziekteprogressie (radiologisch of klinisch vastgesteld) of dood ongeacht doodsoorzaak. De TTP is gedefinieerd als tijd van randomisatie tot ziekteprogressie, staken van behandeling ongeacht de reden, gebruik van andere soort antitumor behandeling of dood. De algehele overlevingsduur (OS) is hiervoor de definitieve maat.<sup>41</sup> Kwaliteit van leven, van belang voor de interpretatie van de betekenis van de PFS, kan gemeten worden met het instrument Functional Assessment of Cancer Therapy (FACT), deelschalen FACT-G (FACT-General) en FACT-B (FACT-Breast). FACT-B bestaat uit de FACT-G vragenlijst plus de 'breast cancer subscale' met items specifiek voor kwaliteit van leven bij borstkanker.<sup>32</sup> Als vooraf vastgestelde criterium voor betekenisvolle verbetering of verslechtering in FACT-score worden vooraf bovenste en onderste grenswaarden berekend, de zg. 'Minimally Important Differences'. Deze zijn gebaseerd op een combinatie van statistische en klinische criteria (pijn en algemene conditie).<sup>42</sup> De CFH beschouwt de algehele overleving als het belangrijkste klinische eindpunt.

**Evidentie. Lapatinib in combinatie met letrozol ten opzichte van letrozol.** In het dubbelblinde gerandomiseerde fase III onderzoek EGF 30008 is de werkzaamheid en effectiviteit van lapatinib in combinatie met letrozol onderzocht bij 1.286 postmenopauzale vrouwen (leeftijd 44-87 jaar) met



gemetastaseerde (95%) of lokaal gevorderde (5%) hormoonreceptorpositieve borstkanker, van wie 219 tevens HER2-positief (primaire tumor en/of metastase IHC 2+ en FISH+, of IHC3+ en FISH+, retrospectief bepaald).<sup>19,30,31</sup> Tijdens de inclusie werd uit andere studies duidelijk dat lapatinib vooral werkzaam zou kunnen zijn in de HER2-positieve populatie, waarna deze populatie als belangrijkste onderzoekspopulatie werd beschouwd.<sup>19</sup> Randomisatie naar lapatinib 1.500 mg/dag in combinatie met letrozol 2,5 mg/dag versus placebo in combinatie met letrozol 2,5 mg/dag was gestratificeerd op HER2 status en aan-/afwezigheid van viscerale metastasen. Patiënten met 'uitgebreide symptomatische' viscerale metastasen waren uitgesloten. Dit omvatte levermetastasen, pulmonale lymfangitis carcinomatosa of snel progressieve dan wel levensbedreigende ziekte naar het oordeel van de onderzoeker. Metastasen van het centraal zenuwstelsel of de leptomeningen (hersenen- en ruggemergsvliezen) waren ook uitgesloten. Patiënten verkeerden in goede algemene en cardiale conditie en waren in meerderheid adjuvant behandeling met een aromataseremmer en/of trastuzumab (zie tabel 1). Voorafgaande chemotherapie, hormonale behandeling, immuno- of biologische therapie of anti-EGFR/HER2 behandeling (zoals trastuzumab) voor gevorderde/gemetastaseerde ziekte was uitgesloten en cross-over was niet toegestaan. De behandeling met studiemedicatie ging door tot ziekteprogressie. De blinding werd verbroken op 10 oktober 2008. Cross-over na ziekteprogressie was niet toegestaan. De uitkomsten van de Her2-positieve patiënten binnen het EGF 30008 onderzoek worden samengevat in tabel 4.

**Primaire uitkomstmaat.** De mediane PFS was 5,2 maanden langer in de groep met lapatinib/letrozol dan in de groep met letrozol (HR 0,71 [0,53-0,96], p=0,019). De primaire uitkomstmaat was aanvankelijk tijd-to-progressie (tijd van randomisatie tot ziekteprogressie of borstkanker-gerelateerd overlijden), maar werd vanaf oktober 2007 gewijzigd in progressievrije overleving (PFS), gedefinieerd als tijd van randomisatie tot hetzij ziekteprogressie (radiologisch of klinisch vastgesteld) of dood ongeacht doodsoorzaak. Er traden in de gehele populatie (n=1.286) 11 overlijdens op door niet aan borstkanker gerelateerde oorzaken.

De progressie-events werden zowel door de onderzoekers als door een onafhankelijke review commissie vastgesteld. De analyse van de PFS in de Her2-positieve populatie door de onafhankelijke review commissie week af van die van de onderzoekers. De concordantie bedroeg 63% wanneer progressie -events binnen een tijdsvenster van 7 dagen werden bekeken. De verschillen konden hoofdzakelijk teruggevoerd worden tot events die door de onderzoeker als ziekteprogressie waren gecodeerd terwijl deze events voor de onafhankelijke commissie niet zichtbaar waren (censoring) in verband met het starten van nieuwe anti-kanker medicatie. Ter verklaring hiervan zijn radiologische en symptomatische beschrijvingen van de discordante gevallen beoordeeld, en werd geconcludeerd dat het verschil in PFS bleef bestaan (tabel 4).<sup>19</sup>

**Secundaire uitkomstmaten.** De algehele overlevingsduur was niet significant verschillend tussen de behandelgroepen. Tumorrespons, uitgedrukt als 'Objective Response Ratio' of als 'Clinical Benefit Ratio' werd significant vaker bereikt met lapatinib+letrozol dan met letrozol (tabel 4). In 4-5% van de HER2-positieve patiënten werd complete respons bereikt, de overige gevallen betroffen partiële respons of stabiele ziekte.

**Kwaliteit van leven.** Zowel voor FACT-B als FACT-G was er geen significant verschil tussen de behandelarmen (lapatinib+letrozol versus letrozol) in het percentage kwaliteit van leven- 'responders'. Deze 'responders' waren gedefinieerd als de proportie patiënten die verbeteringen behaalde groter dan de vooraf bepaalde afkapwaarden ('Minimally Important Difference'). De scores op de FACT-G en FACT-B schalen waren gedurende de eerste 48 wekelijkse bezoeken in beide behandelgroepen hoger dan bij aanvang, maar deze verbeteringen waren niet statistisch significant.

**Tabel 4. Gunstige effecten van lapatinib in combinatie met letrozol en letrozol monotherapie, bij postmenopauzale patiënten met HR+ HER2+ gemetastaseerde borstkanker, na 38-48 weken behandeling (EGF 30008)**<sup>19,30-32</sup>

	<i>lapatinib+letrozol</i> (n = 111)	<i>placebo+letrozol</i> (n = 108)	<i>P</i>
<i>primaire uitkomstmaat</i>			
PFS, in maanden, mediaan (95% BI)	8,2 (5,6-9,2)	3,0 (2,8-5,5)	
hazard ratio (95% BI)		0,71 (0,53-0,96)	0,019
PFS, in maanden, mediaan (95% BI)*	14,0 (9,8-19,2)	8,2 (3,7-14,2)	
hazard ratio (95% BI)*		0,64 (0,43-0,96)	0,022

<i>secundaire uitkomstmaten</i>			
<i>- algehele overlevingsduur</i>			
OS, in maanden, mediaan (95% BI)	33,3 (22,3-NB*)	32,3 (21,5-37,2)	
hazard ratio (95% BI)	0,74 (0,50-1,1)**		0,113
<i>- tumorrespons</i>			
ORR (CR+PR), in %	28	15	
odds ratio ORR (95% BI)	0,4 (0,2-0,9)		0,021
CBR (CR+PR+SD), in %	48	29	
CBR: odds ratio (95% BI)	0,4 (0,2-0,8)		0,003
CR, in %	5	4	
PR, in %	23	11	
SD, in %	20	14	
<i>- kwaliteit van leven (na 48 weken)</i>			
FACT-B $\geq 8$ (MID upper bound), n (%)	33 (34)‡	29 (34)§	>0,99
FACT-G $\geq 6$ (MID upper bound), n (%)	38 (38)#	29 (33)†	0,54

PFS: progressievrije overlevingsduur, gedefinieerd als tijd van randomisatie tot ziekteprogressie (radiologisch of klinisch vastgesteld) of dood ongeacht doodsoorzaak. 95% BI: 95% betrouwbaarheidsinterval. OS: algehele overlevingsduur. NB: niet berekend. ORR: Objective Response Rate (CR of PR). CBR: Clinical Benefit Rate, som van CR+PR+SD. CR: complete remissie. PR: partiële remissie. SD: stabiele ziekte gedurende  $\geq 6$  maanden. FACT-G: Functional Assessment of Cancer Therapy (FACT)-General. FACT-B: FACT-Breast. MID upper bound: bovenste afkapwaarde van de 'Minimally Important Difference', het vooraf vastgestelde criterium voor voldoende verbetering in kwaliteit van leven op basis van statistische en klinische criteria. \* door onafhankelijke review commissie vastgesteld \*\* bij analyse was <50% van het verwachte aantal overlijdens opgetreden. #n=99 †n=87 ‡n=98 § n=85

**Indirecte vergelijking met trastuzumab/aromateremmer (anastrozol)**<sup>23,25,26</sup> Trastuzumab in combinatie met de aromateremmer anastrozol is, in het open-label gerandomiseerde fase III onderzoek 'TANDEM' onderzocht bij 207 postmenopauzale vrouwen met HR+ HER2+ gemetastaseerde borstkanker (zie tabel 1).

De resultaten van het TANDEM onderzoek worden samengevat in tabel 5. Er werd een verschil van 2,4 maanden in mediane PFS gevonden ten opzichte van anastrozol, en geen significant verschil in algehele overleving. Het is mogelijk dat het niet-significante resultaat op OS samenhangt met cross-over die plaatsvond bij 70% van de patiënten. Ook werd 31% van de patiënten in de anastrozol-arm verder behandeld met chemotherapie, ten opzichte van 8% in de trastuzumab/anastrozol-arm.

**Tabel 5. Gunstige effecten van trastuzumab in combinatie met anastrozol en anastrozol monotherapie, bij patiënten met HR+ HER2+ gemetastaseerde borstkanker, na maximaal 60 maanden behandeling (TANDEM)**<sup>23,26</sup>

	<i>Trastuzumab +anastrozol</i> (n = 103)	<i>placebo+anastrozol</i> (n = 104)	<i>P</i>
<i>primaire uitkomstmaat</i>			
PFS, in maanden, mediaan (95% BI)	4,8 (3,7-7,0)	2,4 (2,0-4,6)	0,0016
hazard ratio (95% BI)	0,63 (NB)		
PFS*, in maanden, mediaan (95% BI)	5,6 (3,8-8,3)	3,8 (2,0-6,3)	0,036
hazard ratio (95% BI)	0,62 (NB)		
<i>secundaire uitkomstmaten</i>			
<i>- algehele overlevingsduur</i>			
OS, in maanden, mediaan (95% BI)	28,5 (22,8-42,4)	23,9 (18,2-37,4)	
hazard ratio (95% BI)	0,84 (0,59-1,20)		0,325
OS*, in maanden, mediaan (95% BI)*	34,1 (23,9-52,0)	28,6 (17,4-40-0)	0,451
hazard ratio (95% BI)	0,85 (NB)		
<i>- tumorrespons**</i>			
ORR (CR+PR), in %	20	7	
CR, in %	0	0	
PR, in %	20	7	0,018
SD, in %	38	38	

PFS: progressievrije overlevingsduur. 95% BI: 95% betrouwbaarheidsinterval. OS: algehele overlevingsduur. NB: niet berekend. ORR: Objective Response Rate (CR of PR). CBR: Clinical Benefit Rate, som van CR+PR+SD. CR: complete remissie. PR: partiële remissie. SD: stabiele ziekte gedurende  $\geq 6$  maanden. \* bij patiënten met centraal bevestigde HR status #bij patiënten zonder cross-over van anastrozol naar trastuzumab+anastrozol (later 'cut-off' punt, onduidelijk of HR status was bevestigd) † n=31 ‡Log-rank test \*\*trastuzumab+anastrozol: n=74, anastrozol: n=73

De indirecte vergelijking tussen de actieve- en referentie behandelarmen van studies wordt weergegeven in tabel 6.

**Tabel 6. Indirecte vergelijking van de belangrijkste uitkomsten tussen het EGF 30008- en TANDEM-onderzoek naar lapatinib in combinatie met letrozol, placebo in combinatie met letrozol, trastuzumab in combinatie met anastrozol, en anastrozol monotherapie, bij patiënten met HR+ HER2+ gemetastaseerde borstkanker** <sup>23,26,30</sup>

	EGF 30008 <sup>30</sup>			TANDEM <sup>26</sup>		
	lapatinib +letrozol	placebo +letrozol	p	trastuzumab + anastrozol	anastrozol	p
<i>primaire uitkomstmaat</i>						
PFS, in maanden, mediaan (95% BI)	8,2 (5,6-9,2)	3,0 (2,8-5,5)	0,019	4,8 (3,7-7,0)	2,4 (2,0-4,6)	0,0016
PFS*, in maanden, mediaan (95% BI)	14,0 (9,8-19,2)	8,2 (3,7-14,2)	0,022			
PFS**, in maanden, mediaan (95% BI)				5,6 (3,8-8,3)	3,8 (2,0-6,3)	0,036
<i>secundaire uitkomstmaten</i>						
<i>- algehele overlevingsduur</i>						
OS, in maanden, mediaan (95% BI)	33,3 (22,3-NB†)	32,3 (21,5-37,2)	0,113†	28,5 (22,8-42,4)	23,9 (18,2-37,4)	0,325
OS**, in maanden, mediaan (95% BI)				34,1 (23,9-52,0)	28,6 (17,4-40-0)	0,451

PFS: progressievrije overlevingsduur. 95% BI: 95% betrouwbaarheidsinterval. OS: algehele overlevingsduur. NB: niet berekend. ORR: Objective Response Rate (CR of PR). CBR: Clinical Benefit Rate, som van CR+PR+SD. CR: complete remissie. PR: partiële remissie. SD: stabiele ziekte gedurende  $\geq 6$  maanden. \* door onafhankelijke data review commissie vastgesteld (alleen radiologische / foto progressie) \*\* bij patiënten met centraal bevestigde HR status † bij analyse was  $< 50\%$  van het verwachte aantal overlijdens opgetreden

De resultaten in de anastrozol-arm komen redelijk overeen met die in de letrozol-arm van het EGF 30008 onderzoek, voorzover de rapportage door de onderzoekers gevolgd wordt (anastrozol in oorspronkelijke dataset: mediane PFS 2,4 maanden, anastrozol na bevestiging hormoonreceptorstatus: 3,8 maanden, letrozol, rapportage onderzoekers: mediane PFS 3,0 maanden). De PFS in de letrozol-arm van het EGF 30008 onderzoek zoals gerapporteerd door de onafhankelijke review commissie week sterk af (8,2 maanden) (zie tabel 5). De mediane OS in de letrozol-arm van EGF 30008 wijkt sterk af van de anastrozol-arm van TANDEM (33,3 versus 23,9 maanden). Ook wanneer zoveel mogelijk rekening wordt gehouden met centraal bevestigen van de HR-status en met cross-over, blijft de mediane OS in de referentie-arm afwijken (tabel 5 en 6).

Onderzoeken naar toepassing van lapatinib in combinatie met een aromataseremmer na falen van eerder behandelingschema's met trastuzumab zijn in voorbereiding.<sup>19</sup>

### Extrapolatie.

Er is geen dubbelblind gerandomiseerd fase III onderzoek beschikbaar waarin eerstelijns-toepassing van lapatinib direct is vergeleken met trastuzumab, beide in combinatie met een aromataseremmer, bij postmenopauzale patiënten met HR+ HER2+ gemetastaseerde borstkanker. Voor de beoordeling van de therapeutische waarde van lapatinib in combinatie met een aromataseremmer in het EGF30008 onderzoek ten opzichte van trastuzumab in combinatie met een aromataseremmer is de CFH dus aangewezen op een indirecte vergelijking van de PFS in het EGF30008 onderzoek met de TANDEM studie. Een indirecte vergelijking tussen de behandelarmen van twee verschillende gerandomiseerde studies (EGF30008 en TANDEM) die niet voor dit doel zijn opgezet moet met voorzichtigheid geïnterpreteerd worden bij de beoordeling van de therapeutische waarde van lapatinib.

De studie-opzet en -populatie van het TANDEM-onderzoek verschilden op o.a. de volgende punten van het EGF30008 onderzoek:

- De overleving in de referentie-armen van beide onderzoeken was verschillend. De mediane OS in de letrozol-arm van EGF30008 was 32,3 maanden versus 23,9 maanden in de anastrozol-arm van TANDEM.
- De in- en exclusiecriteria kwamen niet geheel overeen. Patiënten met uitgebreide viscerale metastasen werden niet expliciet uitgesloten in het TANDEM onderzoek, wel in het EGF30008..

Patiënten met hersenmetastasen werden echter wel uitgesloten van het TANDEM onderzoek, mits de hersenmetastasen 'onbehandeld' waren. Bilaterale borstkanker was een exclusie criterium in TANDEM maar niet in EGF30008. Uitsluiting van patiënten met uitgebreide viscerale metastasen en hersenmetastasen in het EGF30008 onderzoek gebeurde vóór de randomisatie, zodat dit geen invloed had op eventuele verschillen tussen de behandelarmen. Hiermee is verder rekening gehouden doordat in de randomisatie werd gestratificeerd op 'viscerale metastasen'.

- Cross-over na progressie kwam voor bij 70% van de patiënten in de referentie-arm van TANDEM, maar was niet toegestaan in EGF 30008. Het is onduidelijk in hoeverre dit de vergelijkbaarheid van de onderzoeken heeft beïnvloed.

- Er is in beide onderzoeken anders omgegaan met het vaststellen van de hormoonreceptorstatus. In het TANDEM-onderzoek kon bij centraal hertesten van een groot deel van de patiënten de HR-status niet bevestigd worden. Voorzover valt na te gaan is in het EGF30008 onderzoek de hormoonreceptorstatus niet centraal herbeoordeeld.

- Een bijkomend probleem in de indirecte vergelijking is het feit dat letrozol en anastrozol twee verschillende behandelingen zijn, maar de farmacologische eigenschappen komen goed overeen en de doseringen zijn beide gebruikelijk bij HR+ gemetastaseerd mamma carcinoom en zijn daarom waarschijnlijk equipotent.

Bovenstaande punten bemoeilijken de interpretatie, maar zijn niet van dien aard dat een indirecte vergelijking tussen lapatinib en trastuzumab, beide in combinatie met een aromataseremmer, onmogelijk zou zijn. Het belangrijkste verschilpunt tussen beide studies is waarschijnlijk het verschil in algehele overlevingsduur in de referentie-armen. Een verklaring voor dit verschil is er niet, maar mogelijk bestaat er een verschil tussen de onderzochte populaties qua ernst van de ziekte of overige risicofactoren. De vergelijking tussen beide onderzoeken kan echter wat beter gemaakt worden, indien niet alleen de absolute overlevingsduur maar de relatieve effectmaat (hazard ratio) vergeleken wordt. Door de relatieve maten te vergelijken wordt enigszins rekening gehouden met verschillen in uitgangrisico. Voor de PFS was de hazard ratio in het EGF 30008 onderzoek uitgaande van de gegevens zoals die door de onderzoekers aan EMA zijn gerapporteerd, 0,64 (tabel 4) of uitgaande van de rapportage door de onafhankelijke data review commissie 0,74 (tabel 4). In het TANDEM onderzoek, uitgaande van de patiënten bij wie de HR-status centraal werd herbevestigd, was de hazard ratio 0,62, en uitgaande van de oorspronkelijke rapportage door de onderzoekers, 0,63. Deze hazard ratios voor lapatinib +letrozol (EGF 30008) en voor trastuzumab + anastrozol komen redelijk overeen. De indirecte vergelijking laat dus zien dat de PFS bij behandeling met lapatinib ten opzichte van trastuzumab, beide in combinatie met een aromataseremmer, vergelijkbaar is.

Het fase III onderzoek liet een significante verbetering van de progressievrije overlevingsduur (PFS) van ongeveer vijf maanden opzichte van letrozol en placebo zien, zonder aangetoonde verbetering of verslechtering van de algehele overlevingsduur (OS) noch van de kwaliteit van leven. Het kan worden beargumenteerd dat de onderzochte patiënten niet lang genoeg waren gevolgd om statistisch significante resultaten met betrekking tot de OS te vinden. Het is echter niet waarschijnlijk dat eventuele verschillen in OS nog als statistisch significante verschillen gevonden zullen worden naarmate de follow-up vordert en meer anti-kankermedicaties in beide behandelarmen zullen worden toegepast. Ook een effect van de behandeling, via de verbetering van de PFS, op de kwaliteit van leven is niet aangetoond en kan ook niet worden aangetoond aangezien de kwaliteit van leven gegevens na ziekteprogressie niet bekend zijn. Hierdoor blijft de klinische betekenis van het gevonden verschil in PFS, zonder verschil in kwaliteit van leven en zonder aangetoond overlevingsvoordeel, arbitrair.

Over het fase III onderzoek EGF 30008 zelf kunnen daarnaast nog enkele opmerkingen gemaakt worden. Het onderzoek richtte zich specifiek op de groep met 'langzame ziekteprogressie' doordat patiënten met 'uitgebreide symptomatische' viscerale metastasen (inclusief levermetastasen of pulmonale lymfangitis) en patiënten met hersenmetastasen waren uitgesloten van het onderzoek.<sup>30</sup> Dit neemt niet weg dat ongeveer 85% van de onderzochte patiënten wel viscerale metastasen had, die kennelijk niet voldeden aan het exclusie criterium. Het is mogelijk dat een deel van de onderzochte patiënten in de praktijk niet met een aromataseremmer, maar met chemotherapie (al dan niet in combinatie met trastuzumab) zou zijn behandeld, wat niet in overeenstemming is met de geregistreerde indicatie. Het onderzoek was dubbelblind opgezet, maar door het frequente optreden van bijwerkingen die specifiek aan de behandeling met lapatinib gerelateerd zijn (zoals diarree en huiduitslag), is de blinding waarschijnlijk niet altijd goed mogelijk geweest. Er bestond een grote discrepantie (factor 1,5 a 2,5) in de absolute omvang van

de PFS zoals die was vastgesteld door de onderzoekers en door de onafhankelijke data review commissie, zonder dat dit overigens het gevonden verschil in PFS teniet deed. De vaststelling van ziekteprogressie door de onderzoekers gebeurde op basis van zowel symptomatische als radiologische progressie/huidfoto's, terwijl de data review commissie zich alleen baseerde op rontgenfoto's en huidfoto's, maar het is niet duidelijk of dit voldoende verklaring biedt voor de grote discrepantie in bevindingen. Methodologische sterke punten waren de min of meer gelijke verdeling van prognostische factoren over de behandelgroepen en de adequate verantwoording van het aantal personen dat de behandeling staakte. Ook het feit dat cross-over na ziekteprogressie niet was toegestaan pleit voor de robuustheid van de gevonden verschillen.

**Conclusie.** Een indirecte vergelijking tussen de resultaten van behandeling met lapatinib in combinatie met een letrozol en die met trastuzumab in combinatie met anastrozol in twee verschillende onderzoeken moet met voorzichtigheid geïnterpreteerd worden, vanwege belangrijke verschillen in onderzochte populatie en behandelresultaat in de referentiegroep. Desalniettemin laat deze indirecte vergelijking zien dat de PFS bij behandeling met lapatinib ten opzichte van trastuzumab, beide in combinatie met een aromataseremmer, vergelijkbaar is. Eerstelijns behandeling met lapatinib in combinatie met letrozol bij postmenopauzale patiënten met HR+ HER2+ gemetastaseerde borstkanker zonder uitgebreide viscerale metastasen of snelle ziekteprogressie gaat gepaard met een ongeveer 5 maanden langere PFS, zonder verlenging van de OS en zonder significante of relevante aangetoonde verbetering of verslechtering van de kwaliteit van leven in vergelijking tot letrozol monotherapie .

### 1.b. 3b Ongunstige effecten

**Tabel 7. Bijwerkingen van lapatinib in combinatie met letrozol en vergeleken behandelingen**<sup>19,30</sup>

	<i>lapatinib(+letrozol)</i>	<i>placebo+letrozol</i>	<i>trastuzumab(+anastrozo)</i> <sup>22-25,43</sup>
meest frequent	diarree, huiduitslag, jeuk, artralgie, misselijkheid, braken, opvliegers ('hot flush'), alopecia	artralgie, diarree, misselijkheid, hoesten, huiduitslag, 'hot flush'	infusiereacties zoals rillingen, misselijkheid, hypertensie
ernstig	graad 3 of 4 diarree, cardiale gebeurtenissen*, stijging serum-ALAT, ASAT, totaal bilirubine, AF		allergie-achtige (infusie)reacties, pulmonale gebeurtenissenhypotensie, hyperetensie, bronchospasmen, supraventriculaire tachycardie, cardiomyopathie en congestief hartfalen, infecties, versterking bijwerkingen van gelijktijdige chemotherapie

ALAT: alanine aminotransferase. ASAT aspartaat aminotransferase. AF: alkalische fosfatase. \* hartkloppingen, (linker) ventrikel dysfunctie, atriumfibrilleren, tachycardie, hartfalen, afgenomen ejectiefractie; in totaal 32(5%) patiënten met 39 gebeurtenissen bij lapatinib+letrozol en 15 patiënten (2%) met 16 gebeurtenissen bij placebo+letrozol.

**Evidentie.** Veiligheidsgegevens van lapatinib in combinatie met letrozol zijn bekend van het fase III onderzoek EGF 30008 bij patiënten met gemetastaseerde HR-positieve borstkanker (lapatinib+letrozol: n=654, placebo+letrozol: n=624) en het ondersteunend fase I onderzoek EGF 10030 (n=39) bij patiënten met diverse soorten tumoren.<sup>19,28,30</sup> In het fase III onderzoek waren er meer patiënten met lapatinib+letrozol dan met placebo+letrozol met bijwerkingen (96% versus 86%, meestal betrof dit graad 1 of 2 bijwerkingen). De bijwerkingen van lapatinib in combinatie met letrozol bestaan vooral uit diarree (totale incidentie met lapatinib+letrozol: 64% versus bij placebo+letrozol: 19%, graad 3: 10% versus <1%). Bijwerkingen waarvan de totale incidentie (graad 1 t/m 4) significant groter was bij de combinatie lapatinib+letrozol dan bij placebo+letrozol, waren behalve diarree: huiduitslag (45% in de groep met lapatinib+letrozol), jeuk, misselijkheid, braken, opstijgingen ('hot flush') en alopecia (kaalheid). Daarnaast kwamen met name graad 1 artralgie en moeheid frequent voor zonder significante verschillen tussen beide groepen.

Bijwerkingen die aanleiding gaven tot permanent staken van de onderzoeksbehandeling (zonder opgave van de reden van staken) kwamen vaker voor in de lapatinib+letrozol-groep dan in de placebo+letrozol-groep (15% versus 6%). Graad 3 of 4 diarree gaf in 15% aanleiding tot staken van

de behandeling met lapatinib+letrozol. Bij 3,1% van de patiënten met lapatinib+letrozol en 1,3% patiënten met placebo+letrozol is een reductie in linker ventrikel ejection fraction (LVEF) gerapporteerd. Deze daling was in een minderheid van de gevallen symptomatisch (respectievelijk 0,8% en 0,2%). Ernstige bijwerkingen ('Serious Adverse Events'), waaronder infecties, kwamen vaker voor bij lapatinib+letrozol dan bij placebo+letrozol (22% versus 15%), hiervan werden respectievelijk 8% en 4% geclassificeerd als gerelateerd aan de behandeling. Er kwamen 16 overlijdensgevallen voor (acht in elke behandelarm). Hierbij zijn de overlijdensgevallen als gevolg van ziekteprogressie (even vaak in beide behandelgroepen) niet meegeteld.

Deze bijwerkingen van lapatinib in combinatie met letrozol komen overeen met de veiligheidsgegevens van lapatinib zoals bekend uit de registratie van lapatinib in combinatie met capecitabine.<sup>28</sup> 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. Daarnaast kwam (meestal voorbijgaande) vermindering van de LVEF voor, die bij ongeveer 0,2% gepaard ging met klinische symptomen (dyspneu, hartfalen of hartkloppingen)

Bij toepassing van letrozol voor gemetastaseerde borstkanker krijgt ongeveer een derde van de patiënten bijwerkingen.<sup>44</sup> De meeste bijwerkingen kunnen worden toegeschreven aan oestrogeendepletie. Veiligheidsgegevens van letrozol omvatten onder andere opvliegers, nachtelijk zweten, artralgie, gewichtstoename en misselijkheid. Vermindering van de bodichtheid en myocardinfarct zijn gemeld.<sup>44</sup>

Bijwerkingen van trastuzumab zijn onder andere infusiereacties zoals koorts en koude rillingen, cardiomyopathie (soms met hartfalen), overgevoeligheid, nasofaryngitis, anemie, trombocytopenie, smaakstoornis, diarree, stomatitis, buikpijn, vermoeidheid, gewichtsverlies en diverse zeldzame bijwerkingen.<sup>24,25,43,45</sup> De belangrijkste risicofactor voor het optreden van cardiotoxiciteit bij trastuzumab is de schade aan het myocard die eerder tijdens een behandeling met een anthracycline is ontstaan. Na de eerste klinische onderzoeken met trastuzumab is grotere alertheid hierop ontstaan, waardoor in latere onderzoeken de incidentie van ernstig congestief hartfalen met trastuzumab sterk is gedaald.<sup>46</sup> In bijvoorbeeld het onderzoek van Marty et al. (2005) is bij ongeveer 2% van de patiënten met trastuzumab symptomatisch hartfalen vastgesteld.<sup>21</sup> Andere onderzoeken met trastuzumab laten iets hogere percentages zien. In eerder fase III onderzoek trad met lapatinib in combinatie met chemotherapie (lapatinib+capecitabine) bij 3% van de patiënten cardiotoxiciteit op, tegenover 1% in de monotherapie-arm (capecitabine).<sup>47</sup> In de praktijk wordt er dikwijls van uitgegaan dat lapatinib iets minder cardiotoxisch zou zijn dan trastuzumab.

**Conclusie.** De bijwerkingen van lapatinib en trastuzumab zijn, voorzover bekend, vergelijkbaar. De bijwerkingen van lapatinib in combinatie met letrozol, vooral graad 3 diarree, huiduitslag en misselijkheid, zijn frequenter dan die van letrozol alleen.

### 3c1 Ervaring

**Tabel 8. Ervaring met lapatinib in combinatie met letrozol en vergeleken behandelingen\***

	<i>lapatinib</i>	<i>trastuzumab</i>	<i>letrozol</i>	<i>anastrozol</i>
<i>bepert</i> : < 3 jaar op de markt of < 100.000 voorschriften (niet-chronische indicatie)/20.000 patiëntjaren (chronische medicatie)	x			
<i>voldoende</i> : ≥ 3 jaar op de markt, en > 100.000 voorschriften/20.000 patiëntjaren				
<i>ruim</i> : > 10 jaar op de markt		x	x	x

\*Bron: CFH-criteria voor beoordeling therapeutische waarde; [www.fk.cvz.nl](http://www.fk.cvz.nl).

Lapatinib in combinatie met een aromataseremmer is Europees geregistreerd sinds 5 mei 2010. Lapatinib in vaste combinatie met capecitabine is sinds maart 2007 geregistreerd in de VS als laterelijnsbehandeling van HER2-positieve gemetastaseerde borstkanker. Registratie in de EU volgde in 2008. In totaal (klinische onderzoeken) zijn er volgens opgave van de fabrikant 11.326 patiënten behandeld met lapatinib. Sinds 1999 zijn wereldwijd meer dan 450.000 patiënten met trastuzumab behandeld.

**Conclusie.** De ervaring met lapatinib is beperkt. De ervaring met trastuzumab en met aromataseremmers is ruim.

### 3c2 Toepasbaarheid

*Contra-indicaties:* Overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel of hulpstof(fen).

*Specifieke groepen:* Er waren geen specifieke veiligheidssignalen voor oudere leeftijdsgroepen.<sup>19</sup>

*Interacties:* 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. Gelijktijdige intraveneuze toediening van paclitaxel verhoogde de blootstelling aan paclitaxel met 23% doordat lapatinib de enzym CYP28C en/of PgP remt. In vitro remt letrozol CYP2A6 en CYP2C19, waardoor voorzichtigheid is geboden bij gelijktijdige toediening met geneesmiddelen waarvan de afbraak voornamelijk afhankelijk is van deze iso-enzymen en waarvan de therapeutische index klein is.<sup>45</sup>

*Overig:* Voorzichtigheid is 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. In een ongecontroleerd, open-label dosis-escalatie-onderzoek is een kleine concentratie-afhankelijke verlenging van het QTc-interval waargenomen, waardoor een effect op het QTc-interval niet uitgesloten kan worden. Voorzichtigheid (adequate elektrolytenstatus en electrocardiogram, regelmatige controle) is geboden bij patiënten met aandoeningen die kunnen resulteren in verlenging van het QTc-interval (zoals hypokaliëmie, hypomagnesiëmie, congenitaal QT-syndroom of gebruik van geneesmiddelen die het QT-interval kunnen verlengen). Lapatinib is in verband gebracht met (soms ernstige) pulmonale toxiciteit waaronder interstitiële longziekte en pneumonitis; hierop dient gecontroleerd te worden (hoeste, koorts en symptomen van NCI CTCAE graad 3 of hoger). Bij lapatinib is vanwege een verhoogde bloedspiegel voorzichtigheid geboden bij matige tot ernstige leverfunctiestoornissen. Tijdens de behandeling wordt geadviseerd de leverfunctie te controleren en de behandeling met lapatinib permanent te staken bij ernstige veranderingen in leverfunctie. Er is geen ervaring met het gebruik van lapatinib bij patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis. Vanwege het frequente optreden van diarree wordt een profylactische behandeling met anti-diarreemiddelen aanbevolen. Er is geen specifiek antidotum tegen overdosering van lapatinib. De maximale dosering die in klinische studies is toegediend is 1.800 mg eenmaal daags. Uitscheiding via de nieren is niet significant en lapatinib wordt sterk gebonden aan plasma-eiwitten. Hierdoor is het niet te verwachten dat hemodialyse effectief is om eliminatie bij overdosering te versnellen. Voor opname van lapatinib is een lage pH vereist. Door voedsel kan de opname van lapatinib uit de darm sterk worden verhoogd.<sup>19,28</sup>

**Conclusie.** Voor en tijdens behandeling met lapatinib moet de patiënt gecontroleerd worden op o.a. cardiale risico's en long- en leverfunctiestoornissen. Profylactische behandeling met anti-diarreemiddelen wordt aanbevolen.

### 3c3 Gebruiksgemak

**Tabel 9. Gebruiksgemak van lapatinib en vergeleken behandelingen**

	<i>lapatinib</i>	<i>letrozol</i>	<i>anastrozol</i>	<i>relevant verschil</i>
toedieningswijze	oraal	oraal	oraal	geen
toedieningsfrequentie	eenmaal daags	eenmaal daags	eenmaal daags	

Om de variabiliteit bij de individuele patiënt zoveel mogelijk te beperken moet de toediening van lapatinib worden gestandaardiseerd in relatie tot inname van voedsel, bijvoorbeeld altijd vóór de maaltijd.

**Conclusie.** Lapatinib, letrozol en anastrozol worden oraal toegediend. Trastuzumab wordt intraveneus toegediend. Het gebruiksgemak van lapatinib is groter dan dat van trastuzumab.

### 3d Eindconclusie therapeutische waarde

Bij patiënten met HR+ HER2+ gemetastaseerde borstkanker zonder snelle progressie, zonder uitgebreide viscerale metastasen en zonder hersenmetastasen heeft eerstelijnsbehandeling met

lapatinib in combinatie met een aromataseremmer een therapeutische gelijke waarde ten opzichte van trastuzumab in combinatie met een aromataseremmer. Over de gunstige effecten van eerstelijnsbehandeling met lapatinib+letrozol bij deze patienten ten opzichte van eerstelijnsbehandeling met trastuzumab in combinatie met een aromataseremmer bestaan beperkte gegevens.

#### **4. Claim van de fabrikant en oordeel van de CFH**

##### **4a Claim van de fabrikant**

“Postmenopauzale patiënten met langzaam progressieve HR<sup>+</sup>/ErbB2<sup>+</sup> tumoren dienen te worden behandeld met een ErbB2-remmer in combinatie met endocriene therapie. (...) Behandeling van HR<sup>+</sup>/ErbB2<sup>+</sup> tumoren met de combinatie lapatinib+letrozol resulteert in een significant langere PFS (i.e. 5,2 maanden langer) dan met een placebo+letrozol. (...) Voor beide therapieën geldt dat er geen effect is gevonden op de OS op basis van de huidige getallen. (...) Het toevoegen van lapatinib aan een aromataseremmer in HR<sup>+</sup>/ErbB2<sup>+</sup> borstkanker leidt tot een stabiele verbetering van de kwaliteit van leven, die gelijk is aan die bij een aromataseremmer alleen. Gegeven de toename in PFS bij toevoegen van lapatinib aan een aromataseremmer wordt voor de kwaliteit van leven geconcludeerd dat het clinical benefit voor de chemo-vrije combinatietherapie van lapatinib+letrozol wordt bevestigd.”

##### **4b Oordeel CFH over de claim van de fabrikant**

Eerstelijnsbehandeling met lapatinib in combinatie met een aromataseremmer (letrozol) leidt tot een toename van de PFS met ongeveer 5 maanden, maar heeft geen significant effect op OS, en noch een significante verbetering noch verslechtering van de kwaliteit van leven). De gebruikelijke behandeling bij de groep patiënten voor wie lapatinib in combinatie met een aromataseremmer is geregistreerd, bestaat uit trastuzumab in combinatie met een aromataseremmer. Direct vergelijkend dubbelblind gerandomiseerd onderzoek tussen lapatinib en trastuzumab, beide in combinatie met een aromataseremmer, bij HR+ HER2+ gemetastaseerde borstkanker ontbreekt. Hoewel een indirecte vergelijking tussen deze studieresultaten en resultaten van een vergelijkbare studie waarin trastuzumab en anatrozol met placebo en anatrozol werden vergeleken met voorzichtigheid dient plaats te vinden is het aannemelijk dat de PFS bij behandeling met lapatinib ten opzichte van trastuzumab, beide in combinatie met een aromataseremmer, vergelijkbaar is. De bijwerkingen en toepasbaarheid van lapatinib en trastuzumab zijn vergelijkbaar. De ervaring met lapatinib is geringer, en het gebruiksgemak is groter dan dat van lapatinib. Bij postmenopauzale patiënten met HR+ HER2+ gemetastaseerde borstkanker zonder snelle progressie, zonder uitgebreide viscerale metastasen en zonder hersenmetastasen heeft eerstelijnsbehandeling met lapatinib in combinatie met een aromataseremmer een therapeutische gelijke waarde ten opzichte van trastuzumab in combinatie met een aromataseremmer.

#### **5. Literatuur**

1. Van de Velde C, Schornagel J, Bartelink H. Mammatumoren. In: Van de Velde C, et al., (eds). Oncologie. Houten: Bohn Stafleu van Loghum, 2005: 347.
2. Databank VIKC. Kankerregistratie>Cijfers over kanker>Incidentie. Utrecht: VIKC, 2011. via <http://www.ikcnet.nl>.
3. NABON/VIKC/CBO. Richtlijn Mammacarcinoom. VIKC: 1.1. 2008. via [www.oncoline.nl](http://www.oncoline.nl).
4. BLOOM HJ, RICHARDSON WW, HARRIES EJ. Natural history of untreated breast cancer (1805-1933). Comparison of untreated and treated cases according to histological grade of malignancy. Br Med J 1962;2:213-21.
5. Wood WC MHSLOOI. Malignant tumors of the breast. In: DeVita VT Jr HSRSA, (ed.). Cancer: Principles and Practice of Oncology. 7th. Philadelphia PA: Lippincot Williams & Wilkins, 2011: 1415-78.
6. Burstein HJ, Prestrud AA, Seidenfeld J, et al. American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline: update on adjuvant endocrine therapy for women with hormone receptor-positive breast cancer. J Clin Oncol 2010;28:3784-96.
7. Carlson RW, Allred DC, Anderson BO, et al. Breast cancer. Clinical practice guidelines in oncology. J Natl Compr Canc Netw 2009;7:122-92.
8. Mauri D, Pavlidis N, Polyzos NP, et al. Survival with aromatase inhibitors and inactivators versus standard hormonal therapy in advanced breast cancer: meta-analysis. J Natl Cancer Inst 2006;98:1285-91.



9. Bonnetterre J, Thurlimann B, Robertson JF, et al. Anastrozole versus tamoxifen as first-line therapy for advanced breast cancer in 668 postmenopausal women: results of the Tamoxifen or Arimidex Randomized Group Efficacy and Tolerability study. *J Clin Oncol* 2000;18:3748-57.
10. Mouridsen H, Gershonovich M, Sun Y, et al. Superior efficacy of letrozole versus tamoxifen as first-line therapy for postmenopausal women with advanced breast cancer: results of a phase III study of the International Letrozole Breast Cancer Group. *J Clin Oncol* 2001;19:2596-606.
11. Nabholz JM, Buzdar A, Pollak M, et al. Anastrozole is superior to tamoxifen as first-line therapy for advanced breast cancer in postmenopausal women: results of a North American multicenter randomized trial. Arimidex Study Group. *J Clin Oncol* 2000;18:3758-67.
12. Paridaens RJ, Dirix LY, Beex LV, et al. Phase III study comparing exemestane with tamoxifen as first-line hormonal treatment of metastatic breast cancer in postmenopausal women: the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Breast Cancer Cooperative Group. *J Clin Oncol* 2008;26:4883-90.
13. College voor Zorgverzekeringen. GIP databank. Diemen: CVZ, 2011. Geraadpleegd in February 2011 via <http://www.gipdatabank.nl>.
14. Beex LVAM. Hormonale aspecten van kanker, in het bijzonder mammacarcinoom. In: Van de Velde C, et al., (eds). *Oncologie. Zevende, herziene druk*. Houten: Bohn Stafleu Van Loghum, 2005: 167-70. 10.
15. Falkson G, Gelman R, Falkson CI, et al. Factors predicting for response, time to treatment failure, and survival in women with metastatic breast cancer treated with DAVTH: a prospective Eastern Cooperative Oncology Group study. *J Clin Oncol* 1991;9:2153-61.
16. Gibson LJ, Dawson CK, Lawrence DH, et al. Aromatase inhibitors for treatment of advanced breast cancer in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;CD003370.
17. Osborne CK, Pippen J, Jones SE, et al. Double-blind, randomized trial comparing the efficacy and tolerability of fulvestrant versus anastrozole in postmenopausal women with advanced breast cancer progressing on prior endocrine therapy: results of a North American trial. *J Clin Oncol* 2002;20:3386-95.
18. Muss HB, Case LD, Atkins JN, et al. Tamoxifen versus high-dose oral medroxyprogesterone acetate as initial endocrine therapy for patients with metastatic breast cancer: a Piedmont Oncology Association study. *J Clin Oncol* 1994;12:1630-8.
19. CHMP/EMA. EPAR lapatinib(Tyverb) - H-C-795-II-04 Assessment Report Variation Update 09/06/2010. Londen: CHMP/EMA, 2010. Geraadpleegd in February 2011 via [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000795/human\\_med\\_001120.jsp&murl=menus/medicines/medicines.jsp&mid=WC0b01ac058001d125](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000795/human_med_001120.jsp&murl=menus/medicines/medicines.jsp&mid=WC0b01ac058001d125).
20. Prat A, Baselga J. The role of hormonal therapy in the management of hormonal-receptor-positive breast cancer with co-expression of HER2. *Nat Clin Pract Oncol* 2008;5:531-42.
21. Marty M, Cognetti F, Maraninchi D, et al. Randomized phase II trial of the efficacy and safety of trastuzumab combined with docetaxel in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer administered as first-line treatment: the M77001 study group. *J Clin Oncol* 2005;23:4265-74.
22. Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med* 2001;344:783-92.
23. CHMP/EMA. EPAR trastuzumab (Herceptin) -EMA/H/C/000278 -II/0055. Londen: CHMP/EMA, 2011. Geraadpleegd in February 2011 via [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Scientific\\_Discussion\\_-\\_Variation/human/000278/WC500049823.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Scientific_Discussion_-_Variation/human/000278/WC500049823.pdf).
24. College voor Zorgverzekeringen. Farmacotherapeutisch rapport trastuzumab (Herceptin). Diemen: CVZ, 2005. via <http://www.cvz.nl/binaries/content/documents/cvzinternet/nl/documenten/cfh-rapporten/2005/cfh0501+trastuzumab+herceptin.pdf>.
25. College voor Zorgverzekeringen. Farmacotherapeutisch rapport extramurale toepassing trastuzumab (Herceptin) bij de behandeling van HER2-positieve borstkanker. Diemen: CVZ, 2010. via <http://www.cvz.nl/binaries/content/documents/cvzinternet/nl/documenten/cfh-rapporten/2010/cfh1012-trastuzumab-herceptin.pdf>.
26. Kaufman B, Mackey JR, Clemens MR, et al. Trastuzumab plus anastrozole versus anastrozole alone for the treatment of postmenopausal women with human epidermal growth factor receptor 2-positive, hormone receptor-positive metastatic breast cancer: results from the randomized phase III TAnDEM study. *J Clin Oncol* 2009;27:5529-37.
27. Commissie BOM. HER2-blokkade in combinatie met palliatieve hormonale behandeling bij vrouwen met mammacarcinoom. *Medische Oncologie* 2010;2:26-9.

28. CHMP/EMA. SPC lapatinib (Tyverb) 04/02/2011 Tyverb -EMA/H/C/000795 -IB/0015. Londen: CHMP/EMA, 2011. via [http://www.ema.europa.eu/docs/nl\\_NL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000795/WC500044957.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/nl_NL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000795/WC500044957.pdf).
29. Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada. *J Natl Cancer Inst* 2000;92:205-16.
30. Johnston S, Pippen J, Jr., Pivot X, et al. Lapatinib combined with letrozole versus letrozole and placebo as first-line therapy for postmenopausal hormone receptor-positive metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2009;27:5538-46.
31. NCT0007328. Study Comparing GW572016 And Letrozole Versus Letrozole In Subjects With Advanced Or Metastatic Breast Cancer. Bethesda, MD: NLM/NIH, 2011. Geraadpleegd in February 2011 via <http://clinicaltrials.gov/show/NCT0007328>.
32. Sherrill B, Amonkar MM, Sherif B, et al. Quality of life in hormone receptor-positive HER-2+ metastatic breast cancer patients during treatment with letrozole alone or in combination with lapatinib. *Oncologist* 2010;15:944-53.
33. Huober J, Fasching PA, Paepke S, Kubista E, Barsoum M, Wallwiener D. Letrozole in Combination with Trastuzumab Is Superior to Letrozole Monotherapy as First Line Treatment in Patients with Hormone-Receptor-Positive, HER2- Positive Metastatic Breast Cancer (MBC) - Results of the eLECTRA Trial. *Cancer Res* 2009;69:4094.
34. Esteva FJ, Valero V, Booser D, et al. Phase II study of weekly docetaxel and trastuzumab for patients with HER-2-overexpressing metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2002;20:1800-8.
35. Burstein HJ, Harris LN, Gelman R, et al. Preoperative therapy with trastuzumab and paclitaxel followed by sequential adjuvant doxorubicin/cyclophosphamide for HER2 overexpressing stage II or III breast cancer: a pilot study. *J Clin Oncol* 2003;21:46-53.
36. Burstein HJ, Kuter I, Campos SM, et al. Clinical activity of trastuzumab and vinorelbine in women with HER2-overexpressing metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2001;19:2722-30.
37. Tedesco KL, Thor AD, Johnson DH, et al. Docetaxel combined with trastuzumab is an active regimen in HER-2 3+ overexpressing and fluorescent in situ hybridization-positive metastatic breast cancer: a multi-institutional phase II trial. *J Clin Oncol* 2004;22:1071-7.
38. Gori S, Colozza M, Mosconi AM, et al. Phase II study of weekly paclitaxel and trastuzumab in anthracycline- and taxane-pretreated patients with HER2-overexpressing metastatic breast cancer. *Br J Cancer* 2004;90:36-40.
39. Pegram MD, Lipton A, Hayes DF, et al. Phase II study of receptor-enhanced chemosensitivity using recombinant humanized anti-p185HER2/neu monoclonal antibody plus cisplatin in patients with HER2/neu-overexpressing metastatic breast cancer refractory to chemotherapy treatment. *J Clin Oncol* 1998;16:2659-71.
40. Liverpool Review and Implementation Group (LRiG)/National Institute for Clinical Excellence. Lapatinib and trastuzumab in combination with an aromatase inhibitor for the first-line treatment of metastatic hormone-receptor positive breast cancer which over-expresses HER2. Londen: NICE, 2010. via <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/12337/52179/52179.pdf>.
41. CHMP/EMA. 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. Londen: CHMP/EMA, 2008. Geraadpleegd in February 2011 via [www.ema.europa.eu/htms/human/humanguidelines/efficacy.htm](http://www.ema.europa.eu/htms/human/humanguidelines/efficacy.htm).
42. Eton DT, Cella D, Yost KJ, et al. A combination of distribution- and anchor-based approaches determined minimally important differences (MIDs) for four endpoints in a breast cancer scale. *J Clin Epidemiol* 2004;57:898-910.
43. College voor Zorgverzekeringen. Farmacotherapeutisch rapport trastuzumab (Herceptin) bij de indicatie 'Her2-positief gemetastaseerd maagcarcinoom'. Diemen: CVZ, 2011. via [http://www.cvz.nl/binaries/live/cvzinternet/hst\\_content/nl/documenten/cfh-rapporten/2010/cfh1012-trastuzumab-herceptin.pdf](http://www.cvz.nl/binaries/live/cvzinternet/hst_content/nl/documenten/cfh-rapporten/2010/cfh1012-trastuzumab-herceptin.pdf).
44. CBG-MEB. SPC tekst letrozol (Femara). Den Haag: College ter Beoordeling van Geneesmiddelen, 2009. via <http://db.cbg-meb.nl/IB-teksten/h20755.pdf>.
45. College voor Zorgverzekeringen. Farmacotherapeutisch Kompas. Diemen: CVZ, 2011. via [www.fk.cvz.nl](http://www.fk.cvz.nl).
46. Cardoso F, Castiglione M. Locally recurrent or metastatic breast cancer: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2009;20 Suppl 4:15-8.
47. Geyer CE, Forster J, Lindquist D, et al. Lapatinib plus capecitabine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2006;355:2733-43.

*Deze tekst is door de Commissie Farmaceutische Hulp vastgesteld in haar vergadering van [Klik hier en typ Datum] .*

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

## **Bijlage**

### **Wijzigingen voor Farmacotherapeutisch kompas**

#### **CFH-advies**

In de behandeling van HR-positieve gemetastaseerde borstkanker moet onderscheid worden gemaakt naar patiënten met en zonder snelle progressie. Uitgebreide viscerale metastasen, levermetastasen, pulmonale lymfangitis en metastasen van het centraal zenuwstelsel wijzen op snelle ziekteprogressie. De eerstelijnsbehandeling bij deze patiënten bestaat uit chemotherapie (taxanen, anthracycline). Indien ook HER2-overexpressie is aangetoond (IHC3+ FISH+) dan kan eventueel de eerstelijnsbehandeling aangevuld worden met trastuzumab of lapatinib, of worden gekozen voor trastuzumab monotherapie. Een keus voor behandeling met trastuzumab hangt voorts af van factoren als de algemene en cardiale conditie van de patiënt. Eerstelijnsbehandeling van patiënten met HR-positieve gemetastaseerde borstkanker met zeer langzame progressie bestaat uit een aromataseremmer (letrozol, anastrozol of exemestaan); indien er tevens HER2-overexpressie is dan wordt de hieraan trastuzumab of lapatinib toegevoegd in de volgende situaties: 1) beperkte niet levensbedreigende metastasering, 2) geen eerdere hormonale therapie voor gemetastaseerde ziekte, en 3) geen eerdere behandeling met trastuzumab of lapatinib voor gemetastaseerde ziekte.

#### **Preparaattekst**

Hoofdstuk:

Stofnaam: lapatinib/aromataseremmer *lapatinib/aromataseremmer*

Merknaam: Tyverb®

Fabrikant:

Samenstelling:

ATC-code:

Vergoedingsstatus:

WTB/bijlage 2/etc.:

Eigenschappen:

Indicaties:

Contra-indicaties:

Zwangerschap:

Lactatie:

Bijwerkingen:

Interacties:

Waarschuwingen/Voorzorgen:

Overdosering:

Dosering:

**Benodigde vervolgacties Kompas:**

# Kostenconsequentieraming van opname van lapatinib (Tyverb®) in het Geneesmiddelenvergoedingssysteem voor de indicatie 'gemetastaseerd HR+ HER2+ mammacarcinoom bij postmenopauzale vrouwen'

## 1. Inleiding

Lapatinib, in combinatie met een aromataseremmer, is geïndiceerd voor de behandeling van HER2+ borstkanker bij postmenopauzale vrouwen met hormoonreceptorpositieve (HR+) gemetastaseerde ziekte, die op dit moment niet in aanmerking komen voor chemotherapie. De patiënten in de registratieonderzoeken waren niet eerder behandeld met trastuzumab of een aromataseremmer.<sup>1</sup>

Het farmacotherapeutische rapport concludeerde o.a. het volgende: "Bij postmenopauzale patiënten met HR+ HER2+ gemetastaseerde borstkanker zonder snelle progressie, zonder uitgebreide viscerale metastasen en zonder hersenmetastasen heeft eerstelijnsbehandeling met lapatinib in combinatie met een aromataseremmer een therapeutische gelijke waarde ten opzichte van trastuzumab in combinatie met een aromataseremmer."

## 2. Uitgangspunten

### Aantal patiënten

In 2008 werd in Nederland bij 13.005 vrouwen invasieve en bij 1555 niet-invasieve borstkanker vastgesteld.<sup>4</sup> Ongeveer 95% van de patiënten heeft een primair mammacarcinoom zonder uitzaaiingen en ongeveer 5% heeft een gemetastaseerd mammacarcinoom.<sup>5,7</sup> In de beoordeling van lapatinib in 2010 is gesteld dat het percentage patiënten met een recidief rond de 25% ligt.<sup>6</sup> Daarnaast komt HER2 overexpressie voor bij zo'n 20% van de borstkanker patiënten.<sup>7</sup> Volgens de beroepsgroep zijn 10% van de patiënten met gemetastaseerde borstkanker zowel HER2 als HR positief, en komen ca. 3% van alle patiënten met gemetastaseerde borstkanker in aanmerking voor lapatinib.<sup>8,9</sup> Dit brengt het totale aantal patiënten met deze indicatie op 112 (zie Tabel 1).

**Tabel 1. aantal patiënten**

	2010
Aantal patiënten met invasief mammacarcinoom in Nederland per jaar	13.000
5% v.d. patiënten heeft gemetastaseerd mammacarcinoom	650
van de overige 95% krijgt 25% van de patiënten een recidief en/of metastase	3088
Aantal patiënten met gemetasteerd borstkanker per jaar	3738
3% v.d. patiënten met gemetastaseerde borstkanker komt in aanmerking voor lapatinib + een aromataseremmer*	112
Jaarlijks aantal patiënten met gemetastaseerde borstkanker en HR+ en HER2+ dat in aanmerking komt voor lapatinib + een aromataseremmer	112

### Gebruik buiten de voor vergoeding aangewezen indicatie

Lapatinib kan ook worden ingezet bij de indicatie gemetastaseerde HER2-positieve borstkanker na falen van trastuzumab. Hiervoor is dit middel wel geregistreerd, maar toepassing hiervan bij deze indicatie kwam bij de beoordeling van lapatinib in december 2010 niet voor vergoeding in aanmerking.<sup>5</sup> Het is mogelijk dat deze patiënten alsnog met lapatinib behandeld zullen worden. Deze patiënten worden momenteel behandeld met capecitabine of vinorelbine. Indien lapatinib in combinatie met capecitabine hier wel voor wordt ingezet worden er mogelijk meer patiënten behandeld. In de KCR van deze eerdere beoordeling van lapatinib werd uitgegaan van zo'n 238 patiënten met deze indicatie.<sup>5</sup> Het gaat hierbij om een laatstelijnsbehandeling, waarbij de patiënten geen andere opties hebben. Hierdoor zullen artsen eerder geneigd zijn om lapatinib voor te schrijven. Daarom zijn de percentages patiënten die hiervan gebruik zullen maken vrij hoog geschat.

### Dosering en duur van gebruik

De aanbevolen dosering lapatinib is 1.500 mg (6 tabletten) per dag volgens de SPC.

\* Vertegenwoordigers van de beroepsgroep hebben aangegeven dat patiënten die voor deze behandeling in aanmerking komen aan de volgende 4 criteria dienen te voldoen: 1. beperkte, niet-levensbedreigende metastasering, 2. geen eerdere hormonale therapie voor gemetastaseerde ziekte, 3. geen eerdere behandeling met trastuzumab voor gemetastaseerde ziekte, 4. voorkeur voor orale therapie.

kostenconsequentieraming lapatinib (Tyverb®)

De fabrikant geeft aan dat de een behandeling met lapatinib bij deze indicatie 36 weken duurt.

### Substitutie en Marktpenetratie

De berekeningen zijn gebaseerd op de volgende aannames:

- Lapatinib wordt toegevoegd aan de monotherapie met een aromataseremmer.
- In deze KCR worden allen de kosten voor het farmaciebudget meegenomen. Besparingen die optreden door substitutie van trastuzumab vallen onder het ziekenhuisbudget. Deze besparingen zijn niet meegenomen in de berekening.
- Er wordt ervan uitgegaan dat uiteindelijk 70% van de in aanmerking komende patiënten daadwerkelijk behandeld zullen worden met lapatinib. Er is aangenomen dat de marktpenetratie in het eerste jaar 30% bedraagt, in het tweede jaar 50%, en in het derde jaar oploopt tot 70%.
- Er is uitgegaan dat maximaal 25% van de patiënten met de niet voor vergoeding aangewezen indicatie "gemetastaseerde HER2-positieve borstkanker na falen van trastuzumab" behandeld zullen worden met lapatinib. De marktpenetratie wordt in het eerste jaar geschat op 5% in het eerste jaar, 10% in het tweede jaar en 25% vanaf het derde jaar.

### Kosten

De kosten van de toevoeging van lapatinib aan de behandeling met een aromataseremmer zijn te vinden in Tabel 2.

**Tabel 2: Kosten per patiënt door lapatinib toevoeging aan een aromatase behandeling**

	lapatinib (Tyverb®)	
dagelijkse dosering	1.500 mg	(6 x 250 mg)
AIP per verpakking	€ 2.237	(140 x 250 mg)
tabletten per jaar	1.512	(36 x 7 x 6)
verpakkingen per jaar	10,8	
receptregelvergoeding per jaar*	€ 30	
<b>Kosten per patiënt per jaar incl. clawback, receptregel-vergoeding en BTW</b>	<b>€25.563</b>	
* uitgaande van 4 voorschriften per jaar.		

### 3. Kostenconsequentieraming

In Tabel 3 staat een overzicht van de geraamde kosten ten laste van het farmaciebudget, wanneer lapatinib aan de bestaande behandeling met een aromataseremmer wordt toegevoegd bij de indicatie: "HER2+ borstkanker bij postmenopauzale vrouwen met hormoonreceptorpositieve (HR+) gemetastaseerde ziekte, die op dit moment niet in aanmerking komen voor chemotherapie." In de tabel zijn alleen kosten ten laste van het farmaciebudget meegenomen. Hierbij dient te worden opgemerkt dat de meerkosten voor het farmaciebudget mogelijk gedeeltelijk gecompenseerd worden door besparingen in het ziekenhuisbudget door de vervanging van trastuzumab.

Tevens bestaat er een risico op meerkosten door gebruik bij de niet voor vergoeding aangewezen indicatie. Uitgaande van een marktpenetratie in jaar 1 van 5% (12 patiënten), in jaar 2 van 10% (24 patiënten) en in jaar 3 en later van 25% (60 patiënten) komt de totale kostenraming door gebruik bij de niet voor vergoeding aangewezen indicatie dan op respectievelijk € 306.756, € 613.512 en € 1.533.780.

**Tabel 3: Raming van de totale kosten van de toevoeging van lapatinib aan de behandeling met een aromataseremmer**

marktpenetratie		aantal patiënten	kosten ten laste van het farmaciebudget
<i>kosten per patiënt per jaar</i>		<i>1 patiënt</i>	<i>€25.563</i>
jaar 1:	30%	34 patiënten	€ 858.917
jaar 2:	50%	56 patiënten	€ 1.431.528
<b>vanaf jaar 3:</b>	<b>70%</b>	<b>78 patiënten</b>	<b>€ 2.004.139</b>

#### 4. Conclusies

Opname van lapatinib op bijlage 1B zal gepaard gaan met meerkosten ten laste van het farmaciebudget die kunnen oplopen tot € 2 miljoen per jaar. Als lapatinib daarnaast ook gebruikt wordt buiten de indicatie waarvoor de CFH een gelijke therapeutische waarde vastgesteld heeft, namelijk bij patiënten met de indicatie gemetastaseerde HER2-positieve borstkanker na falen van trastuzumab, kunnen de meerkosten ca. € 1,5 miljoen per jaar hoger uitvallen.

#### 5. Referenties

1. SmPC lapatinib
2. CVZ Farmacotherapeutisch rapport lapatinib (Tyverb®) bij de indicatie gemetastaseerde Her2-positieve borstkanker na falen van trastuzumab rapportnummer 10/19
3. GIP data.
4. <http://www.ikcnet.nl/cijfers/index.php?taal=nl&frequentiemaat=1>
5. KCR behorende bij het CFH-rapport 10/11 van trastuzumab 2010.
6. KCR behorende bij het CFH-rapport 10/19 van lapatinib. 2010.
7. 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. en 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.
8. Expert opinion van een vertegenwoordiger van de beroepsgroep op 6 december 2010.
9. Expert opinion van de beroepsgroep op 2 juni 2011.

## Passages uit de notulen van CFH-vergaderingen

---

Product: **lapatinib (Tyverb®)**

Aanvraag: 1B

Besproken op: 28 februari 2011, 28 maart 2011, 23 mei 2011 en 27 juni 2011

### 28 februari 2011

#### Agendapunt 12

*Lapatinib (Tyverb®); 1B; in combinatie met een aromataseremmer) CFH 167/10*

##### Inleiding

In één fase III onderzoek bij postmenopauzale vrouwen met gemetastaseerde HR+ HER2+ borstkanker werd met lapatinib+letrozol een 5,2 maanden langere PFS gevonden dan met letrozol monotherapie. Patiënten met 'uitgebreide symptomatische' viscerale metastasen en/of hersenmetastasen waren uitgesloten. Een indirecte vergelijking met trastuzumab +anastrozol voor dezelfde indicatie kan niet gemaakt worden vanwege belangrijke verschillen in onderzochte populatie en uitkomsten in de referentie-armen. Het concept-CFH-oordeel is dat bij postmenopauzale patiënten met HR+ HER2+ gemetastaseerde borstkanker zonder snelle progressie, zonder uitgebreide viscerale metastasen en zonder hersenmetastasen eerstelijnsbehandeling met lapatinib in combinatie met een aromataseremmer een therapeutische meerwaarde heeft ten opzichte van een aromataseremmer als monotherapie. Van lapatinib in combinatie met een aromataseremmer kan geen therapeutische waarde ten opzichte van trastuzumab in combinatie met een aromataseremmer bepaald worden, omdat voldoende gegevens hiervoor ontbreken.

##### Concept KCR

Opname van lapatinib op bijlage 1B zal gepaard gaan met meerkosten ten laste van het farmaciebudget die kunnen oplopen tot € 383.000 per jaar. Als lapatinib daarnaast ook gebruikt wordt buiten de indicatie waarvoor de CFH een meerwaarde vastgesteld heeft, namelijk bij patiënten met de indicatie gemetastaseerde HER2-positieve borstkanker na falen van trastuzumab, kunnen de meerkosten ca. € 1.500.000 per jaar hoger uitvallen. Ten opzichte van letrozol monotherapie zijn er meerkosten.

##### Discussie

Naar aanleiding van de vraag van de Commissie wat de waarde van de 5 maanden progressie vrije overleving is, geeft het secretariaat aan dat dit ter discussie staat. Uit de studie wordt duidelijk dat de kwaliteit van leven, ondanks de gevonden bijwerkingen, niet significant beter maar ook niet slechter wordt. De tendens is dat de overall survival omhoog gaat, zonder significante verschillen. Wel is het verschil in overall survival dermate groot dat gesproken kan worden van een klinisch relevant verschil. De Commissie stelt dat zij de klinisch relevante uitkomst (nl de overall survival) als uitgangspunt voor hun beoordeling nemen en geen intermediaire uitgangspunten. Er wordt geen klinische winst met statistische significantie aangetoond.

De Commissie acht het niet uitgesloten dat de onderzochte populatie in het fase III onderzoek in de huidige praktijk niet behandeld zou worden met letrozol (al dan niet in combinatie met lapatinib), zoals in het onderzoek is gebeurd, maar met chemotherapie zoals een taxaan (al dan niet in combinatie met trastuzumab). Dit houdt verband met de snelle veranderingen in dit veld: trastuzumab is in korte tijd ingeburgerd geraakt als therapie bij HER2+ gemetastaseerd mammacarcinoom, ongeacht de hormoonreceptorstatus. De Nederlandse landelijke richtlijn van 2008 is in dit opzicht wellicht al enigszins verouderd. De Commissie vermoedt dat chemotherapie (al dan niet in combinatie met trastuzumab) zelfs de gangbare therapie is voor de patiënten met uitgebreide viscerale metastasen als mogelijke indicator voor 'snelle progressie'. De Commissie onderschrijft dat het fase III onderzoek slechts een summiere verantwoording biedt met betrekking tot de afbakening tussen de groep met snelle en die met langzame progressie. Besloten wordt dat aan de CieBOM wordt voorgelegd of chemotherapie (bijvoorbeeld een taxaan) al dan niet in combinatie met trastuzumab inderdaad een



gangbare eerstelijnsbehandeling is voor de patiëntgroep met HR+ HER2+ gemetastaseerde borstkanker. Indien de CieBOM daar bevestigend op antwoordt, dan is de consequentie daarvan dat de onderzoeken naar de eerstelijns-toepassing van chemotherapie bij gemetastaseerde borstkanker, die in de huidige conceptversie bewust niet zijn meegenomen (zie tabel 2) alsnog aan de orde komen als vergelijkende behandeling in het FT-rapport. Dit kan de uitkomst van de therapeutische waardebeoordeling veranderen.

Daarnaast wordt aan de CieBOM voorgelegd welke waarde de beroepsgroep hecht aan een winst van ongeveer 5 maanden in de progressievrije overleving zonder significant verschil in algehele overlevingsduur en zonder aangetoonde verbetering of verslechtering in kwaliteit van leven. Hangende de beantwoording van deze vragen door de CieBOM wordt het dossier aangehouden.

Textuele opmerkingen: In de paragraaf over de directe vergelijking met aromataseremmer (letrozol) staat de zin "Het is de vraag hoeveel van deze patiënten later alsnog snelle ziekteprogressie vertoonden, en dus feitelijk ten onrechte in de trial zijn opgenomen. De Commissie stelt voor om het tweede deel van deze zin (na de komma) weg te laten, omdat het onderscheid tussen langzame en snelle ziekteprogressie waarschijnlijk niet vooraf gemaakt kan worden.

Bij de toepasbaarheid wordt aangegeven dat lapatinib in verband is gebracht met pulmonale toxiciteit en hierop gecontroleerd moet worden. Dit is niet bij de ongunstige effecten opgenomen. Het secretariaat past dit aan.

#### CFH-rapport

Er waren geen op- of aanmerkingen op het CFH-rapport. Het CFH-rapport kan nog veranderen n.a.v. veranderingen in het FT-rapport.

#### Concept KCR

In de vrijstelling die de fabrikant gekregen heeft voor het FE-rapport werd gesteld dat ongeveer 3% van alle HER2 + patiënten mogelijk met een HER2remmer en een aromataseremmer behandeld worden. Dit is gebaseerd op het GFK marktonderzoek en bevestigd door een klinische expert, namelijk prof. J.W.R. Nortier. De CieBOM zal worden gevraagd in hoeverre de schatting van de fabrikant en prof. J.W.R. Nortier juist is, dat 3% van de patiënten met gemetastaseerd mammacarcinoom voor behandeling met lapatinib in aanmerking komt.

#### Besluit

Het dossier wordt aangehouden. Bij de beoordeling over de therapeutische waarde zal de reactie van de CieBOM op de aan hen voorgelegde vragen worden meegewogen.

De voorzitter komt terug in de vergadering en neemt het voorzitten van de vergadering over van de heer De Boer.

## **28 maart 2011**

### **Agendapunt 8**

*Lapatinib (Tyverb®; 1B; in combinatie met een aromataseremmer) CFH 168/6*

#### Inleiding

Het betreft de tweede bespreking voor lapatinib in combinatie met een aromataseremmer bij postmenopauzale patiënten met een HR-positieve HER2-positieve gemetastaseerde borstkanker. Er is informatie gevraagd en ontvangen van de Commissie Beoordeling Oncologische Middelen (CieBOM) van de Nederlandse Vereniging voor Medische Oncologie (NVMO). De CieBOM geeft aan dat het verschil in PFS van 5 maanden relevant wordt geacht voor de patiënt, dat de resultaten van onderzoek met lapatinib en letrozol niet vergeleken hoeven te worden met de resultaten van chemotherapie en dat de schatting dat 3% van alle HER2-positieve patiënten in aanmerking zou komen voor behandeling met lapatinib met aromataseremmer reëel is.

#### Discussie

De Commissie heeft een aanvullende vraag voor de beroepsgroep, namelijk of voor de groep patiënten die niet in aanmerking komt voor chemotherapie en bij wie een indicatie

bestaat voor behandeling met lapatinib, momenteel de standaardbehandeling bestaat uit trastuzumab in combinatie met een aromataseremmer.

Daarnaast zal de beroepsgroep gevraagd worden om het antwoord op de vraag of de schatting dat 3% van alle HER2-positieve patiënten in aanmerking zou komen voor behandeling met lapatinib met aromataseremmer reëel is, nader toe te lichten aangezien in de vraag is gesteld '3% van *alle HER2-positieve* patiënten' en geantwoord is '3% van *alle* patiënten'.

In de discussie wordt geconcludeerd dat de voorliggende gegevens met betrekking tot de kwaliteit van leven van weinig waarde zijn omdat ze slechts verzameld zijn tot aan ziekteprogressie. De waarde die de CieBOM hecht aan het gevonden verschil in progressievrije overleving kan worden beschouwd in het kader van de (arbitraire) afkapwaarde van 6 weken die de CieBOM hanteert, conform de zogeheten Paskwil-criteria. Het is echter niet geobjectiveerd of het uitstel van de ziekteprogressie (dat mogelijk optreedt in verband met de behandeling met lapatinib), zou leiden tot verbetering van de kwaliteit van leven. Onderzoeksgegevens over de kwaliteit van leven in beide behandelarmen vanaf ziekteprogressie ontbreken.

De Commissie gaat akkoord met de geformuleerde vragen aan de fabrikant, alleen vraag 1 zal aangescherpt worden. Dit betreft de vraag naar een verklaring voor het verschil in bevindingen tussen de onafhankelijke data review commissie en de onderzoekers. De onafhankelijke data review commissie kwam tot uitkomsten van de progressievrije overleving die een factor 1,5 à 2,5 hoger dan die van de onderzoekers. De verklaring hiervoor die in het EPAR staat, namelijk een mogelijk verschil in de wijze van omgaan met 'censoring' bij gevallen van ziekteprogressie, wordt meegegeven aan de fabrikant. Hieraan wordt toegevoegd dat dit op zichzelf maar een klein deel van het verschil verklaart. De vraag aan de fabrikant luidt dus, of deze nog een andere verklaring heeft voor het verschil in bevindingen tussen data review commissie en onderzoekers. Daarnaast zal de vraag worden toegevoegd of de fabrikant inzage in gegevens in beide behandelarmen kan geven met betrekking tot de kwaliteit van leven bij follow-up, dus ook na ziekteprogressie.

#### Besluit

Naar aanleiding van de discussie over de ontvangen informatie van de beroepsgroep, zullen de nieuwe vragen worden voorgelegd aan de CieBOM en de Richtlijncommissie Mammacarcinoom van de VIKC. De vragen aan de fabrikant zullen gesteld worden met de aanpassingen naar aanleiding van de discussie.

Het dossier wordt vandaag niet verder besproken vanwege het aanhouden door de minister van het CVZ advies betreffende de eerste beoordeling. De conceptrapporten worden nog niet verstuurd.

De voorzitter komt terug in de vergadering en neemt het voorzitterschap over van de vicevoorzitter.

## **23 mei 2011**

### **Agendapunt 16**

*lapatinib (Tyverb®; 1B; in combinatie met een aromataseremmer) CFH 171/14*

#### Inleiding

Het betreft de derde bespreking van lapatinib in combinatie met een aromataseremmer bij postmenopauzale patiënten met een HR-positieve HER2-positieve gemetastaseerde borstkanker. Er is informatie van de beroepsgroep en richtlijncommissie ontvangen. Hieruit blijkt dat de meest gebruikelijke behandeling voor patiënten voor wie lapatinib in combinatie met een aromataseremmer is geregistreerd, bestaat uit trastuzumab in combinatie met een aromataseremmer. Er is een indirecte vergelijking gedaan tussen deze combinaties.

#### Concept-FT-rapport

De Commissie acht de verschillen in studie-opzet en onderzochte populatie tussen de studies die vergeleken zijn dermate klein, dat een indirecte vergelijking acceptabel is. De resultaten van de indirecte vergelijking wijzen op vergelijkbare werkzaamheid en effectiviteit van lapatinib + een aromataseremmer ten opzichte van trastuzumab + een aromataseremmer. De Commissie acht een gelijke waarde waarschijnlijk.

#### Concept-KCR

Meerkosten ten opzicht van trastuzumab zijn niet vast te stellen, omdat trastuzumab niet is opgenomen in het geneesmiddelenvergoedingssysteem (GVS). Opname van lapatinib op bijlage 1B zal gepaard gaan met meerkosten ten laste van het farmaciebudget die kunnen oplopen tot 383.000 euro per jaar. Als lapatinib gebruikt wordt bij patiënten met de indicatie gemetastaseerde HER2-positieve borstkanker *na* falen van trastuzumab, kunnen de meerkosten circa 1,5 miljoen euro hoger uitvallen. VWS geeft aan dat de opname van lapatinib gepaard zal gaan met bijlage 2 voorwaarden. De Commissie stelt voor om scherp te formuleren om welke indicatie het gaat, zodat off-label toepassing wordt tegengegaan.

#### Besluit

De conceptrapporten zullen conform de discussie worden aangepast en verstuurd aan partijen ter becommentariëring. De Commissie besluit dat eerstelijnsbehandeling met lapatinib in combinatie met een aromataseremmer een therapeutisch gelijke waarde heeft ten opzichte van trastuzumab in combinatie met een aromataseremmer. De Commissie gaat akkoord met de concept-KCR en met het concept-CFH-rapport.

## **27 juni 2011**

### **Agendapunt 9**

*lapatinib (Tyverb<sup>®</sup>; 1B; in combinatie met een aromataseremmer) CFH 172/7*

#### Inleiding

Het betreft de vierde bespreking van lapatinib in combinatie met een aromataseremmer bij postmenopauzale patiënten met een hormoonreceptor (HR)-positieve 'Human Epidermal growth factor Receptor 2' (HER2)-positieve gemetastaseerde borstkanker. Naar aanleiding van reacties van veldpartijen zullen de intramurale kostenbesparingen door vervanging van trastuzumab benadrukt worden in de brief aan de minister.

#### KCR

Het aantal patiënten dat in aanmerking zal komen voor de behandeling is niet goed te schatten. De KCR gaat uit van 112 patiënten die voor de behandeling in aanmerking komen. De meerkosten zijn bij een marktpenetratie van 70%, geschat op 2 miljoen euro per jaar. Wanneer de intramurale kostenbesparing mee wordt genomen omdat er mogelijk geen Herceptin<sup>®</sup> gebruikt wordt, worden de meerkosten aanzienlijk minder. Bij eventueel gebruik buiten de voor vergoeding aangewezen indicatie kunnen de meerkosten echter 1,5 miljoen euro per jaar hoger uitvallen.

#### Discussie

Er wordt voorgesteld om in de nadere voorwaarden op te nemen dat lapatinib alleen in combinatie met een aromataseremmer gegeven mag worden. Dit vindt de Commissie een geschikte manier om toezicht te kunnen houden en het gebruik buiten de voor vergoeding aangewezen indicatie te beperken. De Commissie adviseert om de term 'de niet voor vergoeding aangewezen indicatie' te gebruiken in plaats van 'off-label gebruik', omdat dat formeel een andere betekenis heeft. Wel moet het off-label gebruik, dus buiten de geregistreerde indicatie, uitdrukkelijk vermeden worden gezien de onzekerheden rondom de te verwachten inzet van het middel. Door in de Nadere Voorwaarden op te nemen dat lapatinib alleen in combinatie met een aromataseremmer mag worden voorgeschreven, wordt dit off-label gebruik grotendeels vermeden.

#### Besluit

De Commissie blijft bij haar besluit dat eerstelijnsbehandeling met lapatinib in combinatie met een aromataseremmer een therapeutisch gelijke waarde heeft ten opzichte van trastuzumab in combinatie met een aromataseremmer.