

## Farmacotherapeutisch rapport sunitinibmaleaat (Sutent®) bij de indicatie 'neuro-endocriene tumoren van de pancreas'

### Geneesmiddel. sunitinibmaleaat, capsule 12,5 mg, 25 mg, 37,5 mg, 50 mg.

**Geregistreerde indicatie.** "de behandeling van niet operatief te verwijderen of gemetastaseerde goed, gedifferentieerde neuro-endocriene tumoren van de pancreas met ziekteprogressie bij volwassenen"

**Dosering.** 37,5 mg eenmaal daags zonder geprogrammeerde rustperiode.

Indien nodig kan men de behandeling stopzetten of de dosering aanpassing in stappen van 12,5 mg op basis van de individuele veiligheid en tolerantie. De maximale dosis die tijdens de fase III studie werd toegediend, was 50 mg eenmaal daags.

**Werkingsmechanisme.** Sunitinib(maleaat) remt meerdere receptortyrosinekinasen (RTK's), die betrokken zijn bij de tumorgroei, neoangiogenese en metastatische progressie van kanker.

### Samenvatting therapeutische waarde

**Gunstige effecten.** De mediane progressievrije overleving (PFS) was 11,4 maanden in de sunitinib-arm en 5,5 maanden in de placebo-arm. De hazard ratio was 0,42 (95% BI: 0,26-0,66). Via indirecte vergelijking lijken de resultaten m.b.t. PFS gelijk tussen sunitinib en everolimus.

**Ongunstige effecten.** De meeste bijwerkingen die optraden bij de behandeling met eenmaal daags sunitinib 37,5 mg werden geclassificeerd als mild tot matig. De meest voorkomende ernstige bijwerkingen waren neutropenie, hypertensie, palmair-plantair erythrodysesthesie-syndroom (handpalm-voetzoolsyndroom) en leukopenie. Zeventien procent van de patiënten stopte met de behandeling met sunitinib vanwege bijwerkingen. Ook bij de behandeling met eenmaal daags everolimus 10 mg waren de meeste bijwerkingen mild tot matig en stopte 17% van de patiënten met de behandeling vanwege bijwerkingen. De meest voorkomende ernstige bijwerkingen waren stomatitis, anemie en hyperglykemie.

**Ervaring.** De ervaring met sunitinib is voldoende en die met everolimus is beperkt.

**Toepasbaarheid.** Sunitinib is even breed toepasbaar als everolimus.

**Gebruiksgemak.** Er zijn geen verschillen in het gebruiksgemak tussen sunitinib en everolimus.

**Eindconclusie therapeutische waarde.** Bij de behandeling van niet operatief te verwijderen of gemetastaseerde, goed gedifferentieerde neuro-endocriene tumoren van de pancreas met ziekteprogressie heeft sunitinib een gelijke therapeutische waarde als everolimus.

**Bijzonderheden.** Sunitinib is in 2006 en 2007 reeds beoordeeld door de CFH voor de behandeling van niet operatief te verwijderen en/of gemetastaseerde maligne gastro-intestinale stromatumoren (GIST) bij volwassenen na het falen van behandeling met imatinibmesilaat, als gevolg van resistentie of intolerantie (CFH rapport 06/25) en de behandeling van gevorderd/gemetastaseerd niercelcarcinoom (MRCC) bij volwassenen (CFH rapport 07/32). De fabrikant vraagt nu uitbreiding van de nadere voorwaarden op bijlage 2 voor de nieuw geregistreerde indicatie: behandeling van

niet operatief te verwijderen of gemetastaseerde, goed gedifferentieerde neuro-endocriene tumoren van de pancreas met ziekteprogressie bij volwassenen.

## **1. Aandoening**

### **Ontstaanswijze.**

Neuro-endocriene tumoren van de pancreas zijn zeldzame tumoren (~1% van alle pancreastumoren). Er wordt een onderscheid gemaakt tussen functionele (~10-30%) en niet-functionele (~50-80%) tumoren.<sup>1</sup> Functionele neuro-endocriene tumoren scheiden biologisch actieve peptiden uit die een specifiek hormonaal syndroom veroorzaken. Onder deze groep tumoren vallen o.a. insulinoom, gastrinoom, glucagonoom en vasoactief intestinaal polypeptide (VIP)oom.<sup>1</sup> Niet-functionele neuro-endocriene tumoren veroorzaken geen specifiek hormonaal syndroom.

Het precieze ontstaansmechanisme van neuro-endocriene tumoren van de pancreas is onbekend. Een door vasculaire-endotheliale groeifactoren (VEGF) geïnduceerde angiogenese en autocriene activering van de mTOR signaal-transductieroute spelen mogelijk een rol bij de groei en ontwikkeling van deze tumoren.<sup>2</sup>

### **Symptomen.**

Patiënten met neuro-endocriene pancreastumoren vertonen niet altijd symptomen. Klachten kunnen ontstaan ten gevolge van groei van de tumoren (bv. buikpijn, gewichtsverlies). Ook kunnen stoornissen in de hormoonproductie leiden tot symptomen. Zo kan de verhoogde productie van insuline als gevolg van een insulinoom resulteren in één of meer van de volgende klachten: trillen, flauwte, hypoglykemie, vetzucht en/of epilepsie. Bij een gastrinoom kan door de toegenomen afscheiding van gastrine, en daardoor verhoogde zuursecretie, een patiënt last krijgen van buikpijn, diarree of maagzweren. De verhoogde productie van glucagon als gevolg van een glucagonoom kan resulteren in huiduitslag, normochrome anemie, vermagering en/of hyperglykemie. Verder kan de verhoogde afscheiding van het hormoon VIP door een VIPoom leiden tot waterdunne diarree, dehydratie, hypokaliëmie en/of achloorhydrie.

### **Prevalentie/incidentie.**

De exacte incidentie van neuro-endocriene tumoren van de pancreas is niet bekend. Volgens gegevens van de PALGA-database (een nationaal registratienetwerk van histo- en cytopathologie) was de incidentie van neuro-endocriene tumoren van de pancreas 2,54 per miljoen Nederlanders. Dit komt overeen met ongeveer 42 nieuwe patiënten per jaar tussen 1991-2008.<sup>3</sup> De incidentie steeg licht over de jaren als gevolg van meer en betere diagnostiek (helling = 0,12). Rekening houdend met deze lichte toename, wordt het aantal nieuwe patiënten in Nederland in 2011 geschat op zo'n 70 patiënten.

### **Ernst.**

Bij patiënten met insulinomen is ongeveer één op de 10 tumoren kwaadaardig. Bij de overige groep patiënten is bij meer dan 50% van patiënten de tumoren kwaadaardig. Patiënten met niet operatief te verwijderen of gemetastaseerde neuro-endocriene tumoren van de pancreas met recente ziekteprogressie hebben een verwachte overleving tussen 1 en 3 jaar.<sup>4</sup> De 5-jaarsoverlevingskans is 30-40% bij patiënten met gemetastaseerde neuro-endocriene pancreastumoren.<sup>1,5</sup>

### **Behandeling.**

Bij patiënten met gemetastaseerde tumoren moet eerst worden bekeken of de primaire tumor en metastase operatief verwijderd kunnen worden. Dit kan bijvoorbeeld bij 5-15% van de patiënten met levermetastasen.<sup>6</sup> Indien diffuse lever metastasen niet chirurgisch verwijderd kunnen worden, kan men overgaan tot selectieve embolisatie van takken van de arteria hepatica.

Een andere optie is, als de tumor of metastasen niet chirurgisch verwijderd kunnen worden en er ziekteprogressie optreedt, om een somatostatine-analoog (bv. octreotide) te geven. Hierdoor kunnen de symptomen van overmatige hormoonproductie worden bestreden.<sup>7</sup> Bij patiënten met actieve en inactieve metastasen van mesocaeliacale neuro-endocriene tumoren resulteerde de behandeling met octreotide in een positief effect op progressievrije overleving (PFS) met behoud van kwaliteit van leven.<sup>1,8</sup>

Een andere behandeloptie is interferon alfa of combinatietherapie met interferon alfa en een somatostatine-analoog. Er treden wel meer bijwerkingen op met interferon alfa dan met een somatostatine-analoog.<sup>9</sup>

Verder kan men overwegen chemotherapie te geven. Chemotherapie wordt voornamelijk toegepast bij patiënten met slecht gedifferentieerde of snel groeiende tumoren.<sup>6,9,10</sup>

Nieuwere behandelopties zijn sunitinib, everolimus (recent kreeg dit geneesmiddel een positieve opinie van de EMA voor deze indicatie) en peptidenreceptorgerichte radiotherapie.

## 2. Beoordelingsmethode

### 2a Keuze vergelijkende behandeling

Sunitinib is geregistreerd voor de behandeling van niet operatief te verwijderen of gemetastaseerde, goed gedifferentieerde neuro-endocriene tumoren van de pancreas met ziekteprogressie. Er is geen Nederlandse richtlijn voor de behandeling van patiënten met neuro-endocriene tumoren van de pancreas. In internationale richtlijnen worden sunitinib en everolimus beide genoemd als behandelingsoptie bij patiënten met gevorderde neuro-endocriene tumoren van de pancreas.<sup>6,7,10</sup> De commissie BOM heeft onlangs geoordeeld dat bij patiënten met goed of matig gedifferentieerde neuro-endocriene tumoren van de pancreas en aangetoonde ziekteprogressie er een plaats is voor behandeling met sunitinib of everolimus.<sup>2</sup> Beide geneesmiddelen kunnen als monotherapie of in combinatie met een somatostatine-analoog gegeven worden. Ook interferon alfa kan als monotherapie of in combinatie met een somatostatine-analoog voorgeschreven worden. Volgens experts die door de fabrikant zijn geconsulteerd, wordt de behandeling met interferon alfa echter weinig toegepast in Nederland. Verder zijn er geen gepubliceerde placebo-gecontroleerde klinische onderzoeken gevonden die de effectiviteit van interferon alfa bij patiënten met neuro-endocriene tumoren van de pancreas hebben onderzocht. Het gebruik van chemotherapie wordt in de Europese richtlijn niet aangeraden bij patiënten met goed gedifferentieerde neuro-endocriene tumoren van de pancreas vanwege de beperkte effectiviteit en ernstige bijwerkingen.<sup>10</sup> Het gebruik van peptidenreceptorgerichte radiotherapie wordt op dit moment alleen uitgevoerd in onderzoeksverband in één ziekenhuis. Daarom is in dit rapport de therapeutische waarde van sunitinib alleen vergeleken met everolimus.

### 2b Verantwoording literatuuronderzoek

Bij de beoordeling werd gebruik gemaakt van de 1B-tekst van het registratiedossier, de EPAR en van onderzoeken die gepubliceerd zijn in peer reviewed tijdschriften. Een literatuuronderzoek werd uitgevoerd in de bestanden van *Medline*, *Embase* en *Cochrane* op 28 juli 2011. De volgende zoektermen werden gebruikt: (neuroendocrine pancreatic tumor\*), sunitinib, sunit, everolimus, afinitor, interferon-alpha, limits: clinical trial.

Er werd één relevant klinisch onderzoek gevonden waarin de effectiviteit van everolimus werd onderzocht dat niet in het dossier aanwezig was. Tabellen 1-3 geven weer welke van de gevonden studies en andere bronnen zijn gebruikt.

**Tabel 1. Belangrijkste klinische studies die zijn betrokken in de beoordeling**

1 <sup>e</sup> auteur en jaar van publicatie [ref]	onderzoeks-opzet (level of evidence)	patiënten aan-tal	patiënten kenmerken	interventie en controle	belangrijkste uitkomst-maat	stat. analyse (ITT/PE)	Kans op bias
Raymond, 2011 <sup>11</sup>	gerandomiseerd dubbelblind klinisch onderzoek, fase III (A2) A618111	171	patiënten met gevorderde of gemetastaseerde, goed gedifferentieerde pNET; ECOG score 0 of 1; ~94% metastasen in lever	- sunitinib - placebo	PFS	ITT	
Yao, 2011 <sup>12</sup>	gerandomiseerd dubbelblind klinisch onderzoek, fase III (A2) RADIANT-3	410	patiënten met gevorderde of gemetastaseerde goed (>80%) of matig (<20%) gedifferentieerde pNET; ECOG score 0, 1 of 2; ~92% metastasen in lever	- everolimus - placebo	PFS	ITT	- cross-over behandeling in placebo-arm (73% van de patiënten)

ECOG = Eastern Clinical Oncology Group; PFS = progressievrije overleving; pNET = neuro-endocriene tumoren van de pancreas

**Tabel 2. Klinische studies die niet uitgebreid in dit rapport worden besproken**

1 <sup>e</sup> auteur en jaar van publicatie [ref]	reden
Kulke, 2008 <sup>13</sup>	Fase II studie met sunitinib
Yao, 2008 <sup>14</sup>	Fase II studie met everolimus
Yao, 2010 <sup>15</sup>	Fase II studie met everolimus

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

<i>titel [ref]</i>	<i>uitgevende instantie</i>
Assessment report for Sutent (sunitinib) <sup>4</sup>	EMA, Londen
Everolimus en sunitinib bij neuro-endocriene pancreastumoren <sup>2</sup>	Commissie BOM
NANETS treatment guidelines: well-differentiated neuroendocrine tumors of the stomach and pancreas <sup>7</sup>	North American Neuroendocrine Tumor Society
Neuroendocrine gastroenteropancreatic tumors: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up <sup>10</sup>	European Society for Medical Oncology

## 3. Therapeutische waarde

De therapeutische waarde van sunitinib is beoordeeld op de criteria gunstige effecten, ongunstige effecten, ervaring, toepasbaarheid en gebruiksgemak.

### 3a Gunstige effecten

#### Uitkomstmaten.

De primaire klinische uitkomstmaat is de overleving (OS). De progressievrije overleving (PFS) wordt beschouwd als een intermediaire parameter voor de effectiviteit.

#### Evidentie.

**Tabel 4. Gunstige effecten van sunitinib en vergeleken behandeling in placebogecontroleerd, gerandomiseerd onderzoek bij patiënten met neuro-endocriene tumoren van de pancreas<sup>11,12</sup>**

	<i>studie Raymond (A6181111)<sup>11</sup></i>			<i>studie Yao (RADIANT-3)<sup>12</sup></i>		
	<i>sunitinib</i> (n = 86)	<i>placebo</i> (n = 85)	<i>HR</i> (95% BI)	<i>everolimus</i> (n = 207)	<i>placebo</i> (n = 203)	<i>HR</i> (95% BI)
<b>primaire uitkomstmaat</b>						
mediane progressievrije overleving in maanden (95% BI)	11,4 (7,4-19,8)	5,5 (3,6-7,4)	0,42 (0,26-0,66)	11,0 (8,4-13,9)	4,6 (3,1-5,4)	0,35 (0,27-0,45)
<b>secundaire uitkomstmaten</b>						
Kans op geen progressie						
na 6 maanden (% (95% BI))	71 (60-83)	43 (30-56)	geen data	geen data	geen data	geen data
na 18 maanden (% (95% BI))	geen data	geen data	geen data	34 (26-43)	9 (4-16)	geen data
mediane overleving in maanden (95% BI)	niet bereikt <sup>a</sup>	niet bereikt <sup>b</sup>	0,41 (0,19-0,89) <sup>c</sup>	niet bereikt <sup>d</sup>	niet bereikt <sup>e</sup>	1,05 (0,71-1,55) <sup>f</sup>
kans om ≥ 6 maanden te leven (% (95% BI))	92,6 (86,3-98,9)	85,2 (77,1-93,3)	geen data	geen data	geen data	geen data
responspercentage	9,3	0	*	5	2	geen data

BI = betrouwbaarheidsinterval; HR = hazard ratio

\* p = 0,007

<sup>a</sup> Mediane behandelduur = 4,6 maanden (range: 0,4 tot 17,5)

<sup>b</sup> Mediane behandelduur = 3,7 maanden (range: 0,03 tot 20,2)

<sup>c</sup> 0% van de patiënten in de placebo-arm schakelde gedurende de studie over op sunitinib. Na inclusie van de sterftegevallen die plaats vonden in de 2 open-label extensiestudies was het resultaat niet langer significant (HR = 0,59; 95% BI: 0,34-1,04).

<sup>e</sup> Mediane behandelduur = 8,79 maanden (range: 0,25 tot 27,47)

<sup>d</sup> Mediane behandelduur = 3,74 maanden (range: 0,01 tot 37,79)

<sup>f</sup> 73% van de patiënten in de placebo-arm schakelde in de loop van de studie over op everolimus

#### Vergelijking sunitinib versus placebo

**Opzet:** Een gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde studie met sunitinib (A6181111) werd uitgevoerd bij patiënten met een goed gedifferentieerde voortgeschreden of gemetastaseerde neuro-endocriene tumor van de pancreas bij wie ziekteprogressie in de 12 maanden (gebaseerd op RECIST criteria) voorafgaand aan studiedeelname was vastgesteld.<sup>11</sup> Patiënten werden gerandomiseerd tussen eenmaal daags sunitinib 37,5 mg en placebo. Behandeling werd in beide armen gegeven tot ziekteprogressie, het ontstaan van onacceptabele bijwerkingen of overlijden. Patiënten mochten voor en/of tijdens studiedeelname somatostatine-analoga gebruiken.

De primaire uitkomstmaat van de studie was de PFS. PFS was gedefinieerd als tijd van randomisatie tot progressie of overlijden (ongeacht de oorzaak). De studie was opgezet om bij 340 geïncludeerde patiënten met 90% power een toename van de PFS van 50% door sunitinib t.o.v. placebo aan te tonen. Een finale analyse was gepland na 260 waargenomen primaire gebeurtenissen en een interim analyse bij 130 primaire gebeurtenissen.

*Resultaten:* De uitgangswaarden waren goed verdeeld tussen de twee studie-armen. Een in februari 2009 verrichte data check door de 'data and safety monitoring board' (DSMB) toonde een groter aantal sterfgevallen en ernstige bijwerkingen en een nadelig verschil in de PFS in de placebo-arm t.o.v. de sunitinib-arm. Op basis van deze observaties werd de studie vroegtijdig gesloten en werd deelnemende patiënten open-label gebruik van sunitinib aangeboden.

Toen de studie werd stopgezet was de mediane behandelduur 4,6 maanden in de sunitinib-arm en 3,7 maanden in de placebo-arm. De mediane PFS bedroeg 11,4 maanden in de sunitinib-arm en 5,5 maanden in de placebo-arm (HR 0,42; 95% BI: 0,26-0,66) (tabel 4). Dit was een statistisch significant verschil ( $p=0,000118$ ). Echter na correctie voor de 4 keer dat DSMB naar de resultaten van de PFS had gekeken, was het resultaat niet meer significant (grenswaarde voor significantie was een  $p$ -waarde van 0,000104).<sup>4</sup>

In totaal stierven 9 patiënten (10%) in de sunitinib-arm en 21 patiënten (25%) in de placebo-arm. De HR voor de kans op overlijden was 0,41 (95% BI: 0,19-0,89) (tabel 4). Het responspercentage volgens RECIST was significant hoger in de sunitinib-arm dan in de placebo-arm (tabel 4). De mediane tijd tot tumor respons was 3,1 maanden (range: 0,8-11,1). Verder lieten de resultaten van de European Organization for Research and Treatment Cancer Quality of Life vragenlijst (EORTC QIQC-30) behoud van de kwaliteit van leven bij patiënten behandeld met sunitinib t.o.v. patiënten behandeld met placebo zien.

#### Vergelijking everolimus versus placebo

*Opzet:* Een gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde studie met everolimus (RADIANT-3) werd uitgevoerd bij patiënten met een goed of matig gedifferentieerde voortgeschreden of gemetastaseerde neuro-endocriene tumor van de pancreas bij wie ziekteprogressie in de 12 maanden (gebaseerd op RECIST criteria) voorafgaand aan studiedeelname was vastgesteld. Patiënten werden gerandomiseerd tussen eenmaal daags everolimus 10 mg en placebo op basis van WHO performance status en voorafgaande chemotherapie. Behandeling werd gegeven tot ziekteprogressie, het ontstaan van onacceptabele bijwerkingen, onderbreking van meer dan 3 weken van de behandeling of het intrekken van informed consent. Patiënten in de placebo-arm met ziekteprogressie konden aansluitend deelnemen aan een open-label extensiestudie met everolimus. Patiënten mochten voor en/of tijdens de studie best ondersteunende zorg (BSC) krijgen.

De primaire uitkomstmaat van de studie was de PFS. PFS was gedefinieerd als tijd van randomisatie tot progressie of overlijden (ongeacht de oorzaak). De studie was opgezet om bij 392 geïncludeerde patiënten met 93% power een toename van de PFS van 50% door everolimus t.o.v. placebo aan te tonen.

*Resultaten:* De uitgangswaarden waren goed verdeeld tussen de twee studie-armen. De mediane follow-up voor alle patiënten was 17 maanden en de mediane behandelduur was 11,0 maanden in de everolimus-arm en 4,6 maanden in de placebo-arm. In de everolimus-arm was de mediane PFS 11,4 maanden en in de placebo-arm was de mediane PFS 5,4 maanden (HR 0,34; 95% BI: 0,26-0,44) (tabel 4). Bij patiënten met alleen goed gedifferentieerde tumoren was de HR 0,41 (95% BI: 0,31-0,53).

In totaal stierven 12 patiënten (6%) in de everolimus-arm en 4 patiënten (2%) in de placebo-arm. De HR voor de kans op overlijden was 1,05 (95% BI: 0,71-1,55) (tabel 4). Drieënzeventig procent van de patiënten in de placebo-arm schakelde gedurende de follow-up over van placebo naar everolimus. Verder was het responsepercentage volgens RECIST hoger in de everolimus-arm dan in de placebo-arm (tabel 4).

#### Indirecte vergelijking sunitinib versus everolimus

Sunitinib gaf een meer dan 2-voudige toename van de PFS t.o.v. placebo. Ook everolimus gaf een meer dan 2-voudige toename van de PFS t.o.v. placebo. Via indirecte vergelijking lijkt de resultaten m.b.t. PFS gelijk tussen sunitinib en everolimus.

#### **Extrapolatie.**

Een klein aantal patiënten had geen voorafgaande systemische behandeling gehad voor de start van de behandeling met sunitinib. In totaal had 66% van de patiënten chemotherapie, 10% van de patiënten radiotherapie en 35% van de patiënten een somatostatine-analoog gehad voor de start van de behandeling met sunitinib. De ervaring met sunitinib als eerstelijnsbehandeling is dus beperkt. Dit geldt ook voor everolimus, aangezien 50% van de patiënten chemotherapie, 23% van de patiënten radiotherapie en 49% van de patiënten een somatostatine-analoog had gehad voor de start van de behandeling met everolimus.

## Discussie.

Vanwege de lage incidentie van neuro-endocriene tumoren van de pancreas, het behoud van kwaliteit van leven met sunitinib en omdat het doel van de behandeling is op lange termijn de ziekte onder controle te houden is het aantonen van de superioriteit t.o.v. placebo op basis van de PFS in de fase III studie voldoende.

Ten aanzien van de studie waarin de effectiviteit van sunitinib werd bestudeerd, constateerde de EMA een aantal onvolkomenheden.<sup>4</sup> Zo had bijvoorbeeld één site zich niet gehouden aan de RECIST criteria voor bepaling van de ziekteprogressie. Uit data van sensitiviteitsanalyses bleek echter dat dit geen groot effect had gehad op de resultaten. Verder was in het studieprotocol niet beschreven dat de DSMB naar de effectiviteitsdata van sunitinib t.o.v. placebo mocht kijken.<sup>4</sup> De EMA concludeerde dat door de vroegtijdige stopzetting van de studie (na 73 gebeurtenissen) de PFS niet significant was na correctie voor de 4 data checks door de DSMB. De EMA vond het mede daarom problematisch dat de studie vroegtijdig gestopt was. Volgens de EMA kan dit geleid hebben tot een overschatting van de werkelijke resultaten, maar heeft dit hoogstwaarschijnlijk niet geleid tot een dramatische overschatting van de resultaten.<sup>4</sup> Dit is mede gebaseerd op de subgroepanalyses en de sensitiviteitsanalyses waarin het effect van sunitinib constant beter was t.o.v. placebo. Daarbij lijken de resultaten vergelijkbaar te zijn met de studie met everolimus die wel volledig was afgerond.<sup>2; BOM</sup> Verder werd in een open-label fase II studie bij 66 patiënten met neuro-endocriene tumoren van de pancreas die behandeld werd met sunitinib een response rate van 16,7% (95% BI: 8,6-27,9%) gevonden.

Er werd verder een significant verlaagd risico op overlijden gevonden met de behandeling met sunitinib t.o.v. placebo. Echter, na het toevoegen van de sterftegevallen die plaats vonden in de 2 open-label extensiestudies, was het resultaat niet langer significant (HR = 0,59; 95% BI: 0,34-1,04). Het is moeilijk om deze resultaten te vergelijken met de studie waarin het effect van everolimus werd bestudeerd, aangezien in deze studie 73% van de patiënten in de placebo-arm gedurende de follow-up periode everolimus i.p.v. placebo kreeg. Daarbij werd de studie met sunitinib vroegtijdig stopgezet en kunnen hierdoor de behandelingseffecten overschat zijn.

## Conclusie.

De mediane PFS was 11,4 maanden in de sunitinib-arm en 5,5 maanden in de placebo-arm. De hazard ratio was 0,42 (95% BI: 0,26-0,66). Via indirecte vergelijking lijken de resultaten m.b.t. PFS gelijk tussen sunitinib en everolimus.

## 3b Ongunstige effecten

### Evidentie.

#### Ongunstige effecten sunitinib

In de fase III studie waarin de effectiviteit van eenmaal daags sunitinib 37,5 mg werd bestudeerd, waren de meest voorkomende bijwerkingen diarree, misselijkheid en verandering van haarkleur en de meest voorkomende ernstige bijwerkingen waren neutropenie, hypertensie, palmar-plantair erythrodysesthesiesyndroom (handpalm-voetzoolsyndroom) en leukopenie (6%) (tabel 5).

Hypothyreoïdie kwam voor bij 5 patiënten (6%) in de sunitinib-arm en 1 patiënt in de placebo-arm.<sup>16</sup> Deze ongunstige effecten komen overeen met de bijwerkingen die beschreven staan in de 1B-tekst.<sup>16</sup>

In totaal stopte 17% van de patiënten de behandeling met sunitinib en 8% van de patiënten de behandeling met placebo vanwege ongunstige gebeurtenissen.<sup>11</sup> De bijwerkingen die het vaakst werden genoemd als reden voor het stoppen van de behandeling met sunitinib waren: vermoeidheid (4% van de patiënten), diarree (2% van de patiënten) en hartfalen (2% van de patiënten).

Gedurende de studie stierf één patiënt door hartfalen en dit was mogelijk gerelateerd aan de behandeling met sunitinib. Verder overleed 1 patiënt plotseling (oorzaak onbekend) tijdens een open-label extensiestudie. Het is onduidelijk of deze gebeurtenis gerelateerd was aan de behandeling met sunitinib. In de 1B-tekst staat vermeld dat bij <0,1% van de patiënten het QT-interval verlengd kan worden.<sup>16</sup> Verder overleed 1 patiënt aan acute myeloïde leukemie tijdens de follow-up periode van de fase II studie. Volgens de onderzoekers was deze gebeurtenis mogelijk gerelateerd aan de behandeling met sunitinib.

**Tabel 5. Ongunstige effecten van sunitinib<sup>a</sup> en vergeleken behandeling<sup>b11,12</sup>**

	<i>Alle bijwerkingen<sup>c</sup></i>				<i>Bijwerkingen graad 3 of 4</i>			
	<i>sunitinib (n = 83)</i>	<i>placebo (n = 82)</i>	<i>everolimus (n = 204)</i>	<i>placebo (n = 203)</i>	<i>sunitinib (n = 83)</i>	<i>placebo (n = 82)</i>	<i>everolimus (n = 204)</i>	<i>placebo (n = 203)</i>
diarree	59%	39%	34%	10%	5%	2%	3%	0%
misselijkheid	45%	29%	20%	18%	1%	1%	2%	0%
asthenie	34%	27%	13%	8%	5%	4%	1%	1%
vermoeidheid	32%	27%	31%	14%	5%	8%	2%	<1%
verandering van haarkleur	29%	1%	-	-	1%	0%	-	-
neutropenie	29%	4%	-	-	12%	0%	-	-
buikpijn	28%	32%	-	-	5%	10%	-	-
hypertensie	26%	5%	-	-	10%	1%	-	-
palmar-plantair erythrodysesthesiesyndroom	23%	2%	-	-	6%	0%	-	-
anorexia	22%	21%	-	-	2%	1%	-	-
stomatitis	22%	2%	64%	17%	4%	0%	7%	0%
epistaxis	20%	5%	17%	0%	1%	0%	0%	0%
trombocytopenie	17%	5%	13%	<1%	4%	0%	4%	0%
inflammatie slijmvlies	16%	7%	-	-	1%	0%	-	-
gewichtverlies	16%	11%	16%	4%	1%	0%	0%	0%
infecties	-	-	23%	6%	-	-	2%	<1%
anemie	-	-	17%	3%	-	-	6%	0%
pneumonitis	-	-	17%	0%	-	-	2%	0%
hyperglykemie	-	-	13%	4%	-	-	5%	2%

<sup>a</sup> De mediane duur van de behandeling met sunitinib 141 dagen (range: 13-602 dagen)

<sup>b</sup> De mediane duur van de behandeling met everolimus 267 dagen (range: 8-836 dagen)

<sup>c</sup> Alleen de bijwerkingen van sunitinib of everolimus met een frequentie van 10% of meer en met tenminste 1% patiënten met een graad 3 of 4 bijwerkingen zijn in deze tabel vermeld

### Ongunstige effecten everolimus

In de fase III studie waarin de effectiviteit van eenmaal daags everolimus 10 mg werd bestudeerd, waren de meest voorkomende bijwerkingen stomatitis, huiduitslag, diarree, vermoeidheid en infectie (~50% pneumonitis) (tabel 5). De meest voorkomende ernstige bijwerkingen waren stomatitis, anemie en hyperglykemie (tabel 5). De data van deze studie komen overeen met de bijwerkingen die beschreven staan in de 1B-tekst.<sup>17</sup>

In totaal stopte 17% van de patiënten met de behandeling met everolimus en 3% van de patiënten met de behandeling met placebo vanwege ongunstige gebeurtenissen.<sup>12</sup> De volgende bijwerkingen werden het vaakst genoemd als reden voor het stoppen van de behandeling met everolimus: pneumonitis, vermoeidheid en interstitiële longziekte.

Bij 1 patiënt was er reactivatie van hepatitis B. In de 1B-tekst staat dat reactivatie van een infectie een te verwachte gebeurtenis is gedurende periodes van immuunsuppressie.<sup>17</sup> Gedurende de studie stierf verder één patiënt door acuut respiratoir distress syndroom en dit was mogelijk gerelateerd aan de behandeling met everolimus.

### Discussie.

In de fase II en open-label extensiestudies kwam de incidentie van bijwerkingen (13,3 - 25,8%) en het type bijwerkingen bij de behandeling met sunitinib overeen met de fase III studie.<sup>16</sup> Alleen ernstige neutropenie kwam vaker voor in de extensiestudies (21,4%) dan in de fase III studie (12%).<sup>4</sup> Echter dit zorgde er niet voor dat patiënten eerder stopten met de behandeling.<sup>4</sup> Ook de bijwerkingen in de fase II studies met everolimus kwamen overeen met die van de fase III studie.<sup>12</sup>

Bij sunitinib en everolimus waren de bijwerkingen goed beheersbaar door o.a. de dosis te reduceren (bij > 30% van de patiënten) of de behandeling tijdelijk stopzetten.<sup>1</sup> Het tijdelijk stopzetten van de behandeling kwam bij beide geneesmiddelen vaak voor, maar het permanent staken van de behandeling kwam minder vaak voor (17% van de patiënten).

### Conclusie.

De meeste bijwerkingen die optraden bij de behandeling met eenmaal daags sunitinib 37,5 mg werden geclassificeerd als mild tot matig. De meest voorkomende ernstige bijwerkingen waren neutropenie, hypertensie, palmar-plantair erythrodysesthesie-syndroom (handpalm-voetzoosyndroom) en leukopenie. Zeventien procent van de patiënten stopte met de behandeling met sunitinib vanwege bijwerkingen. Ook bij de behandeling met eenmaal daags everolimus 10



mg waren de meeste bijwerkingen mild tot matig en stopte 17% van de patiënten met de behandeling vanwege bijwerkingen. De meest voorkomende ernstige bijwerkingen waren stomatitis, anemie en hyperglykemie.

### 3c1 Ervaring

**Tabel 6. Ervaring met sunitinib en vergeleken behandeling\***

	<i>sunitinib</i>	<i>everolimus</i>
<i>beperkt</i> : < 3 jaar op de markt of < 100.000 voorschriften (niet-chronische indicatie)/20.000 patiëntjaren (chronische medicatie)		X (2003)
<i>voldoende</i> : ≥ 3 jaar op de markt, en > 100.000 voorschriften/20.000 patiëntjaren	X (2006)	
<i>ruim</i> : > 10 jaar op de markt		

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

#### Discussie.

Volgens de data van de fabrikant zijn er wereldwijd ~112.000 patiënten behandeld met sunitinib. Everolimus is een weesgeneesmiddel en de ervaring is beperkt, waarschijnlijk < 20.000 patiëntjaren.

#### Conclusie.

De ervaring met sunitinib is voldoende en die met everolimus is beperkt.

### 3c2 Toepasbaarheid

*Specifieke groepen*: Aanpassing van de startdosis wordt niet aanbevolen bij toediening van sunitinib aan patiënten met matige leverfunctiestoornis.<sup>16</sup> Bij deze subgroep van patiënten dient de dosis van everolimus verlaagd te worden naar 5 mg.<sup>17</sup> Sunitinib en everolimus zijn niet onderzocht bij patiënten met ernstig verminderde leverfunctie.

*Interacties*: Bij de behandeling met sunitinib dient gelijktijdige toediening van zowel CYP3A4-inductoren als CYP3A4-remmers vermeden te worden, omdat die de plasmaspiegels van sunitinib kunnen veranderen. Ditzelfde geldt ook voor everolimus. Bij everolimus wordt ook het gelijktijdig toedienen met remmers of inductoren van de multidrug efflux pomp P-glycoproteïne niet aangeraden.

*Waarschuwingen en voorzorgen*: Aan het begin van de behandeling met sunitinib moet het complete bloedbeeld worden gecontroleerd. Bij everolimus wordt hetzelfde aangeraden en ook wordt aanbevolen tijdens de behandeling het complete bloedbeeld regelmatig te controleren. Verder zijn gevallen van proteïnurie gemeld en daarom wordt geadviseerd voor en tijdens de behandeling met sunitinib of everolimus de urine te analyseren en/of de nierfunctie te controleren. Aangezien levertoxiciteit werd waargenomen bij patiënten die behandeld werden met sunitinib, wordt aangeraden leverfunctietests uit te voeren voor en gedurende de behandeling. Verder wordt een nulmeting van de schildklierfunctie aanbevolen aan het begin van de behandeling van sunitinib. Patiënten met hypothyreoïdie of hyperthyreoïdie dienen behandeld te worden voor de start van de behandeling. Tijdens de behandeling dienen alle patiënten nauwlettend te worden gecontroleerd op verschijnselen of symptomen van schildklierdisfunctie. Patiënten met een recente cardiale problemen of cardiale risicofactoren moeten regelmatig gecontroleerd worden op tekenen van congestief hartfalen tijdens de behandeling met sunitinib. Ook dient men bij deze groep patiënten evaluatie van de linkerventrieklejectiefraction te overwegen. Voor de start van de behandeling met everolimus moeten reeds bestaande infecties volledig verdwenen te zijn. Verder wordt geadviseerd voor en tijdens de behandeling met everolimus de nuchtere serumglucose regelmatig te controleren.

Tijdelijke stopzetting van de behandeling met sunitinib wordt aangeraden bij patiënten met ernstige hypertensie die medisch niet onder controle kan worden gehouden. De behandeling met sunitinib dient ook te worden onderbroken en/of de dosis verlaagd te worden bij patiënten met een ejectionfraction 20 tot 50% onder de uitgangswaarde. Verder wordt een tijdelijke onderbreking aanbevolen bij patiënten die grote chirurgische ingrepen ondergaan, patiënten met convulsies of radiografisch bewijs voor 'reversible posterior leukoencephalopathy syndrome' en patiënten met angio-oedeem. De behandeling met everolimus dient tijdelijk gestaakt te worden bij patiënten met matige symptomen van niet-infectieuze pneumonitis.

Het stopzetten van de behandeling met sunitinib wordt aanbevolen bij het klinisch manifesteren van congestief hartfalen of nefrotisch syndroom, symptomen van leverfalen, symptomen van pancreatitis en optreden van fistelvorming. Het staken van de behandeling met everolimus wordt aangeraden bij patiënten met ernstige symptomen van niet-infectieuze pneumonitis en bij patiënten met invasieve systemische schimmelinfectie.

Sunitinib dient verder met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met een voorgeschiedenis van QT-intervalverlenging, bij patiënten die anti-aritmica gebruiken of patiënten met reeds bestaande hartziekte, bradycardie of electrolytstoornissen. Tijdens de behandeling met everolimus dient het gebruik van levende vaccins te worden vermeden. Voorzichtigheid is verder geboden bij het gebruik van everolimus in de perioperatieve periode, vanwege mogelijk verstoorde wondgenezing.

*Overig:* Patiënten bij wie zich 12 maanden voorafgaand aan de toediening van sunitinib cardiale voorvallen voordeden (bv. myocardinfarct, longembolie), werden van de klinische studies met sunitinib uitgesloten. Het is niet bekend of patiënten met deze concomiterende aandoeningen een groter risico lopen om geneesmiddelgerelateerde linkerventrikeldisfunctie te ontwikkelen.

### **Conclusie.**

Sunitinib is even breed toepasbaar als everolimus.

### **3c3 Gebruiksgemak**

**Tabel 7. Gebruiksgemak van sunitinib en vergeleken behandeling**

	<i>sunitinib</i>	<i>everolimus</i>	<i>relevant verschil</i>
toedieningswijze	oraal	oraal	nee
toedieningsfrequentie	37,5 mg eenmaal daags	10,0 mg eenmaal daags	nee

### **Conclusie.**

Er zijn geen verschillen in het gebruiksgemak tussen sunitinib en everolimus.

### **3d Eindconclusie therapeutische waarde**

Bij de behandeling van niet operatief te verwijderen of gemetastaseerde, goed gedifferentieerde neuro-endocriene tumoren van de pancreas met ziekteprogressie heeft sunitinib een gelijke therapeutische waarde als everolimus.

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

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

“Sunitinib heeft een significante, positieve invloed op progressievrije overleving bij patiënten met neuro-endocriene tumoren van de pancreas ten opzichte van best ondersteunende zorg. Algemene overleving is ook in het voordeel van sunitinib, maar is door het vroegtijdig stoppen van de studie, door de goede resultaten, niet statistisch significant. De ongunstige effecten van sunitinib zijn goed beheersbaar en bekend gezien de ervaring met sunitinib voldoende is.”

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

Sunitinib verlengt inderdaad de progressievrije overleving bij patiënten met neuro-endocriene tumoren van de pancreas ten opzichte van best ondersteunende zorg. Via een indirecte vergelijking is de effectiviteit van sunitinib en everolimus ongeveer gelijk. Verder zijn bij sunitinib en everolimus de ongunstige effecten goed beheersbaar. Daarom heeft sunitinib een gelijke therapeutische waarde als everolimus bij de behandeling van patiënten met niet operatief te verwijderen of gemetastaseerde, goed gedifferentieerde neuro-endocriene tumoren van de pancreas met ziekteprogressie.

## **5. Literatuur**

Zie pagina 13.

*Deze tekst is door de Commissie Farmaceutische Hulp vastgesteld in haar vergadering van 26 september 2011.*

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

## Bijlage Wijzigingen voor Farmacotherapeutisch kompas

### Kosten

#### Apotheekinkoopprijzen (excl. BTW)

	<i>sunitinib</i>	<i>everolimus</i>
prijs*	€3767	€3402
kosten per 28 dagen	€3767	€3175

\*Bron: Z-index. [juli, 2011]

### Huidig CFH-advies

Sunitinib is bij de behandeling van gevorderd en/of gemetastaseerd heldercellig niercelcarcinoom opnieuw in beoordeling genomen.

Toepassing van sunitinib bij de behandeling van niet-operatief te verwijderen en/of gemetastaseerde maligne gastro-intestinale stromatumoren na het falen van een behandeling met imatinib (ten gevolge van therapieresistentie of intolerantie) is zinvol.

### Toevoeging aan CFH-advies

Bij de behandeling van patiënten met neuro-endocriene tumoren van de pancreas neemt de mediane progressievrije overleving toe bij behandeling met sunitinib..Aangezien sommige patiënten een langdurig stabiel ziektebeloop hebben, is het van belang voor de start van de behandeling van sunitinib de verwachte ziektewinst af te zetten tegen mogelijke bijwerkingen.

### Benodigde vervolgacties Kompas:

Het CFH advies bij de behandeling van gevorderd en/of gemetastaseerd heldercellig niercelcarcinoom moet worden aangepast.

## 5. Literatuur

---

- <sup>1</sup> Jensen RT, Delle Fave G. Promising advances in the treatment of malignant pancreatic endocrine tumors. *N Engl J Med* 2011; 364: 564-5.
- <sup>2</sup> Commissie BOM. Everolimus en sunitinib bij neuro-endocriene pancreastumoren. *Medische Oncologie* 2011; 3: 21-5.
- <sup>3</sup> Kuiper P, Verspaget HW, van Slooten HJ, et al. Pathological incidence of duodenopancreatic neuroendocrine tumors in the Netherlands: a Pathologisch Anatomisch Landelijk Geautomatiseerd Archief study. *Pancreas* 2010; 39: 1134-9.
- <sup>4</sup> European Medicines Agency. Assessment report for Sutent (sunitinib). London, 2010. Beschikbaar via: [www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu).
- <sup>5</sup> Panzuto F, Nasoni S, Falconi M, et al. Prognostic factors and survival in endocrine tumor patients: comparison between gastrointestinal and pancreatic localization. *Endocr Relat Cancer* 2005; 12: 1083-92.
- <sup>6</sup> Kulke MH, Anthony LB, Bushnell DL, et al.; North American Neuroendocrine Tumor Society (NANETS). NANETS treatment guidelines: well-differentiated neuroendocrine tumors of the stomach and pancreas. *Pancreas* 2010; 39: 735-52.
- <sup>7</sup> National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology - Neuroendocrine Tumors: National Comprehensive Cancer Network; 2010. Beschikbaar via [www.nccn.org](http://www.nccn.org).
- <sup>8</sup> Rinke A, Müller HH, Schade-Brittinger C, et al; PROMID Study Group. Placebo-controlled, double-blind, prospective, randomized study on the effect of octreotide LAR in the control of tumor growth in patients with metastatic neuroendocrine midgut tumors: a report from the PROMID Study Group. *J Clin Oncol* 2009; 27: 4656-63.
- <sup>9</sup> Metz DC, Jensen RT. Gastrointestinal neuroendocrine tumors: pancreatic endocrine tumors. *Gastroenterology* 2008; 135:1469-92.
- <sup>10</sup> Oberg K, Akerstrom G, Rindi G, et al. Neuroendocrine gastroenteropancreatic tumors: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2010; 21: v223-7.
- <sup>11</sup> Raymond E, Dahan L, Raoul JL, et al. Sunitinib malate for the treatment of pancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med* 2011; 364: 501-13.
- <sup>12</sup> Yao JC, Shah MH, Ito T, et al; RAD001 in Advanced Neuroendocrine Tumors, Third Trial (RADIANT-3) Study Group. Everolimus for advanced pancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med* 2011; 364: 514-23.
- <sup>13</sup> Kulke MH, Lenz HJ, Meropol NJ, et al. Activity of sunitinib in patients with advanced neuroendocrine tumors. *J Clin Oncol* 2008; 26: 3403-10.
- <sup>14</sup> Yao JC, Phan AT, Chang DZ, et al. Efficacy of RAD001 (everolimus) and octreotide LAR in advanced low- to intermediate-grade neuroendocrine tumors: results of a phase II study. *J Clin Oncol* 2008; 26: 4311-8.
- <sup>15</sup> Yao JC, Lombard-Bohas C, Baudin E, et al. Daily oral everolimus activity in patients with metastatic pancreatic neuroendocrine tumors after failure of cytotoxic chemotherapy: a phase II trial. *J Clin Oncol* 2010; 28: 69-76.
- <sup>16</sup> European Medicine Agency. 1B-tekst sunitinib (Sutent®). London, 2011. Beschikbaar via: [www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu).
- <sup>17</sup> European Medicine Agency. 1B-tekst everolimus (Afinitor®). London, 2011. Beschikbaar via: [www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu).

## Kostenconsequentieraming (KCR) voor uitbreiding van nadere voorwaarden voor sunitinibmaleaat (Sutent®) in het Geneesmiddelenvergoedingsstelsel (GVS)

### 1. Inleiding

Sunitinibmaleaat (Sutent®) is geregistreerd voor de behandeling van niet operatief te verwijderen of gemetastaseerde, goed gedifferentieerde neuro-endocriene pancreastumoren (pancreas NET) met ziekteprogressie bij volwassenen. De CFH heeft in het farmacotherapeutisch rapport vastgesteld dat sunitinibmaleaat bij de behandeling van deze pancreas NET een gelijke therapeutische waarde heeft als everolimus. Dit rapport raamt de kosten ten laste van het farmaciebudget indien de nadere voorwaarden voor sunitinib worden uitgebreid.

### 2. Uitgangspunten

#### Huidige medicamenteuze behandeling

Een klein deel van de patiënten met NET pancreas kan chirurgisch behandeld worden (5 tot 20%) met curatieve intentie.<sup>1,2,5</sup> Bij een irresectabele, hormonaal actieve of symptomatische pancreas NET kunnen somatostatine-analoga palliatie van klachten geven en is een positief effect op progressievrije overleving beschreven. Slecht gedifferentieerde tumoren die lokaal gevorderd zijn of gemetastaseerd worden behandeld in combinatie met temozolomide en chemotherapie (streptozotocine - 5-FU). Goed tot matig gedifferentieerde tumoren en aangetoonde ziekteprogressie komen in aanmerking voor peptidenreceptorgerichte radiotherapie (PRRT). Verder kunnen bij patiënten met slecht of matig gedifferentieerde tumoren sunitinib of everolimus worden ingezet. Voor everolimus is zeer recentelijk (21 juli 2011) een positieve opinie afgegeven door de 'Committee for Medicinal Products for Human Use' (CHMP) voor de inzet bij de behandeling van pancreas NET.<sup>2,3</sup>

#### Aantal patiënten

De gemiddelde jaarlijkse incidentie voor de jaren 2005-2008 ligt rond de 3,8 per 1.000.000 personen (afgeleid uit figuur 1 in Kuiper et al. 2010).<sup>4</sup> De auteurs geven aan dat mogelijk een lichte overschatting ( $\pm 12,9\%$ ) heeft plaatsgevonden omdat een aantal tumoren pas werd ontdekt bij autopsie. Daarnaast wordt aangedragen dat er aanwijzingen zijn, dat de PALGA-database een onderschatting geeft van de jaarlijkse incidentie van 25% tot 50% omdat een deel van de patiënten niet chirurgisch behandeld of pathologisch onderzocht wordt en dus niet in de PALGA-database geregistreerd staat.<sup>4</sup> De stijging van de incidentie is in de publicatie benaderd met een trendlijn van 0,12. De fabrikant heeft deze in de studie gevonden trendlijn voor de stijging in incidentie doorgetrokken naar de jaren 2012, 2013 en 2014. Deze waarden zijn in dit rapport overgenomen en te vinden in tabel 1.

**Tabel 1: aantal patiënten en marktpenetratie**

	percentage	aantal in 2012	aantal in 2013	aantal in 2014
Nederlandse bevolking		16.633.470	16.681.830	16.730.595
Incidentie NET pancreas per 1.000.000		<b>4,04</b>	<b>4,16</b>	<b>4,28</b>
[95% BI]		[3,42 - 4,79]	[3,49 - 4,97]	[3,56 - 5,15]
Nieuwe patiënten per jaar		<b>67</b>	<b>69</b>	<b>72</b>
[95% BI]		[57-80]	[58-83]	[60-86]
Behandeling met sunitinib of everolimus	33% -50%	19-40	19-41	20-43
<b>totale aantal potentiële patiënten</b>		<b>19-40</b>	<b>19-41</b>	<b>20-43</b>
95% BI = 95% betrouwbaarheidsinterval Waarden zijn in de berekeningen niet afgerond. Hierdoor kunnen de patiëntenaantallen anders uitvallen dan wanneer met afgeronde eenheden wordt gerekend.				

Wat betreft het aantal patiënten dat voor behandeling in aanmerking komt, heeft een geraadpleegde expert aangegeven dat van het oorspronkelijke aantal patiënten 1/3 tot 1/2 met of sunitinib of everolimus behandeld zal worden.<sup>3</sup> Dit lijkt overeen te komen met de percentages die uit het behandelalgoritme zijn af te leiden. Dit behandelalgoritme heeft de fabrikant ingediend en is gebaseerd op een expert-adviesraad. Het behandelalgoritme gaf het volgende aan: "Zo'n 80 tot

95% van de patiënten komt niet voor een operatie in aanmerking. Van deze 80-95% is slechts 90% behandelbaar (bij de overige patiënten is pancreas NET te ver gevorderd, deze worden met chemotherapie behandeld). De eerstekeusbehandeling voor de behandelbare patiënten is PRRT. Daarnaast kunnen patiënten in aanmerking komen voor of klinische onderzoek of everolimus/sunitinib. Na een eerdere behandeling met PRRT kunnen patiënten alsnog in aanmerking komen voor of klinische onderzoek of everolimus/sunitinib."

De ramingen in deze KCR zijn louter gebaseerd op schattingen van geraadpleegde experts en hebben geen sterke onderbouwing. Het is niet duidelijk wat onderzocht wordt in de klinische trials. Op clinicaltrials.gov staan veel onderzoeken vermeld met sunitinib en everolimus. De kosten voor medicaties die in studieverband worden toegepast, kunnen nog steeds ten laste komen van het farmaciebudget. Kosten kunnen dus in de praktijk hoger uitvallen.

#### *Marktpenetratie*

Aangezien toepassing van sunitinib mogelijk kan leiden tot levensverlenging, is het te verwachten dat de marktpenetratie aanzienlijk is. Voor 2012, 2013 en 2014 zijn daarom als marktpenetratie de percentages 30%, 40% en 50% gehanteerd (hierbij wordt uitgegaan dat de overige 50% van de patiënten met everolimus behandeld zal worden).

#### *Substitutie en off-labelgebruik*

PRRT maakt geen onderdeel uit van het GVS. Daarom zal een mogelijke substitutie met PRRT geen impact hebben op het farmaciebudget en wordt deze substitutie niet in deze KCR meegenomen. Everolimus wordt net als sunitinib al toegepast in klinische studies, maar is nog niet in het GVS opgenomen voor deze indicatie. Daarom zijn kostenbesparingen door substitutie met everolimus niet mogelijk. Aangezien sunitinib al is opgenomen in het GVS voor een andere indicatie, zal uitbreiding van de nadere voorwaarden geen gevolgen hebben voor het off-label gebruik van sunitinib. Om deze reden wordt het risico op off-label gebruik verder niet in deze KCR meegenomen.

#### *Dosering en behandelduur*

De onderhoudsdosering is eenmaal daags 37,5 mg. Op basis van data uit het Clinical Study report wordt de behandelduur geschat op 199 dagen. Therapietrouw is niet meegenomen, aangezien patiënten vaak medicijnen wel in huis hebben. Dus ook al worden de tabletten niet ingenomen, ze worden wel opgehaald en gedeclareerd.

#### *Kosten*

In Tabel 2 wordt de berekening weergegeven van de jaarlijkse behandelingskosten per patiënt. Deze komen gemiddeld uit op € 27.831 per jaar voor pancreas NET patiënten.

**Tabel 2: Gemiddelde kosten per patiënt per jaar**

	<i>sunitinib (37,5 mg/dag)</i>
aantal 25 mg verpakkingen per jaar	7
aantal 12,5 mg verpakkingen per jaar	7
AIP 25 mg verpakking	€ 2.453, -
AIP 12,5 mg verpakking	€ 1.244, -
totale prijs per jaar (7x 2 verpakkingen)	€ 25.879, -
aantal recepten/jaar	4
clawback	€ 6,80
totale prijs minus de clawback	€ 25.852, -
receptregel	€ 7,50
totale kosten per jaar zonder BTW	€ 25.882, -
<b>Totale kosten per jaar met BTW</b>	<b>€ 27.435, -</b>

### 3. Kostenconsequentieraming

Tabel 3 geeft een raming van de verwachte kosten ten laste van het farmaciebudget.

**Tabel 3: Raming van de totale kosten van sunitinib**

	aantal patiënten	sunitinib
kosten per patiënt per jaar	1	€ 27.435, -
2012 30% van 19 tot 40 patiënten	6 tot 12	€ 154.506 - tot € 327.876-
2013: 40% van 19 tot 41 patiënten	8 tot 17	€ 210.835, - tot € 454.915 -
<b>2014: 50% van 20 tot 43 patiënten</b>	<b>10 tot 22</b>	<b>€ 269.616, - tot € 590.961, -</b>
Totale aantallen zijn in de berekeningen niet afgerond.		

### 4. Conclusies

Uitbreiding van de nadere voorwaarden voor sunitinibmaleaat (Sutent®) zal gepaard gaan met meerkosten ten laste van het farmaciebudget die geraamd worden tussen € 270.000, - en € 591.000, - per jaar drie jaar na marktintroductie. De ramingen zijn echter gebaseerd op expert oordelen en zouden in de praktijk kunnen leiden tot sterk afwijkende feitelijke uitgaven.

### 5. Referenties

1. FT rapport sunitinibmaleaat (Sutent®).
2. Commissie BOM. Everolimus en sunitinib bij neuro-endocriene pancreastumoren. Medische Oncologie 2011; 3: 21-5.
3. Email van geraadpleegde expert van 05-08-2011.
4. Kuiper P, H.W. Verspaget, H.J. van Slooten. Pathological Incidence of Duodenopancreatic Neuroendocrine Tumors in The Netherlands. Pancreas 2010; 39:1134-39.
5. Expert-adviesraad algoritmes (de verslagen hiervan ontbreken in het dossier).



## Passages uit de notulen van CFH-vergaderingen

---

Product: sunitinib (Sutent®)  
Aanvraag: NV  
Besproken op: 22 augustus 2011

### 22 augustus 2011

#### Agendapunt 7

*sunitinib (Sutent®;NV) CFH 174/5*

##### Inleiding

Het betreft de eerste bespreking van sunitinib voor de behandeling van niet operatief te verwijderen of gemetastaseerde, goed gedifferentieerde neuro-endocriene tumoren van de pancreas met ziekteprogressie bij volwassenen. Het betreft een aanvraag door de fabrikant voor uitbreiding van de nadere voorwaarden op bijlage 2 voor deze nieuw geregistreerde indicatie. Het gaat nu om het FT-rapport en in een volgende vergadering zal de KCR besproken worden.

##### Discussie

De Commissie adviseert om de zinnen over everolimus uit het CFH-advies te verwijderen, omdat anders vooruit gelopen wordt op een officiële registratie. Dit zal in het gehele rapport waar nodig worden aangepast. Het gedeelte 'risico op progressie of sterfte' in het CFH-advies zal worden aangepast naar 'progressievrije overleving'. De Commissie stelt voor om het aangepaste rapport voor te leggen aan het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG) (actiepunt 1), teneinde mogelijke divergentie in nog te formuleren besluiten te voorkomen.

##### Besluit

De Commissie besluit dat sunitinib voor de behandeling van niet operatief te verwijderen of gemetastaseerde, goed gedifferentieerde neuro-endocriene tumoren van de pancreas met ziekteprogressie bij volwassenen, een gelijke therapeutische waarde heeft ten opzichte van everolimus.

### 26 september 2011

#### Agendapunt 11

*sunitinib (Sutent®;NV) CFH 175/9*

##### Inleiding

Het betreft de tweede bespreking van sunitinib voor niet operatief te verwijderen of gemetastaseerde, goed gedifferentieerde neuro-endocriene tumoren van de pancreas met ziekteprogressie, bij volwassenen. Het FT-rapport was al voorlopig vastgesteld in augustus. De KCR is nu bijgevoegd.

##### Discussie

De Commissie heeft geen opmerkingen ten aanzien van de opgestelde KCR.

##### Besluit

De Commissie besluit dat sunitinib voor niet operatief te verwijderen of gemetastaseerde, goed gedifferentieerde neuro-endocriene tumoren van de pancreas met ziekteprogressie, bij volwassenen een gelijke therapeutische waarde heeft als everolimus. De Commissie adviseert uitbreiding van de nadere voorwaarden van sunitinib op bijlage 2.