

Aan de Minister van Volksgezondheid,
Welzijn en Sport
Postbus 20350
2500 EJ 'S-GRAVENHAGE

Uw brief van
6 december 2007

Uw kenmerk
Farmatec/FZ-2819284

Datum
25 februari 2008

Ons kenmerk
PAK/28003871

Behandeld door
mw dr P.K. Cheung

Doorkiesnummer
(020) 797 88 10

Onderwerp
Beoordeling sorafenib
bij hepatocellulair carcinoom

Geachte heer Klink,

In uw brief van 6 december 2007 heeft u het College voor zorgverzekeringen (CVZ) verzocht een beoordeling uit te voeren over de vraag of het middel Nexavar® (sorafenib) onderling vervangbaar is met een middel dat is opgenomen in het verzekerde pakket. Indien dat niet het geval is, vraagt u om een oordeel over de therapeutische waarde van dit middel voor de indicatie waarvoor vergoeding is aangevraagd.

Sorafenib is op dit moment opgenomen op bijlage 1B en bijlage 2 van de Regeling zorgverzekering. Deze beoordeling gaat over een nieuwe indicatie, namelijk het toepassen van sorafenib bij de behandeling van hepatocellulair carcinoom (leverkanker). Aan de fabrikant van het geneesmiddel Nexavar® heeft u vrijstelling verleend voor een farmaco-economisch onderzoek.

De Commissie Farmaceutische Hulp (CFH) van het CVZ heeft de inhoudelijke beoordeling inmiddels afgerond. De overwegingen hierbij treft u aan in het CFH-rapport 08/03 dat als bijlage is toegevoegd. Op basis van dit oordeel van de CFH en bestuurlijke overwegingen heeft het CVZ zijn advies over Nexavar® (sorafenib) bij hepatocellulair carcinoom vastgesteld.

Advies CVZ

Het CVZ adviseert u om de nadere voorwaarden voor sorafenib op bijlage 2 van de Regeling zorgverzekering uit te breiden. Deze uitbreiding heeft betrekking op een subgroep van patiënten met hepatocellulair carcinoom, bij wie de inzet van sorafenib een aangetoonde therapeutische meerwaarde heeft.

Achtergrond

In Nederland werden in de periode 1989-2000 1964 patiënten met hepatocellulair carcinoom geregistreerd (gemiddeld 164 patiënten per jaar). De 5-jaarsoverleving was 7% en de 1-jaarsoverleving 22%.

De standaardbehandeling van hepatocellulair carcinoom hangt af van het ziektestadium. In de vroege fase van hepatocellulair carcinoom is een (in opzet) curatieve behandeling in de vorm van resectie, transplantatie of ablatie aangewezen. In de volgende fase kunnen patiënten baat hebben bij locoregionale of lokale palliatieve behandeling. Embolisatie kan worden toegepast bij gelokaliseerde ziekte. In de terminale fase is alleen symptomatische behandeling mogelijk om onnodig lijden te voorkomen. Van radiotherapie, chemotherapie en hormonale behandelingen is de effectiviteit niet aangetoond.

Uitkomsten CFH beoordeling.

- Voor de behandeling van hepatocellulair carcinoom is er in Nederland geen ander geneesmiddel geregistreerd. Toetsing aan de criteria voor onderlinge vervangbaarheid is dus niet aan de orde. De plaatsing van Nexavar® op bijlage 1B van de Regeling zorgverzekering kan gehandhaafd blijven.
- Uit de beperkte beschikbare literatuur komt naar voren dat patiënten met hepatocellulair carcinoom bij wie in opzet curatieve behandeling of (voortzetting van) locoregionale of lokale palliatieve behandeling niet mogelijk is of niet medisch-zinvol wordt geacht ('gevoerd hepatocellulair carcinoom'), een statistisch significant langere overleving hadden indien zij sorafenib gebruikten dan wanneer zij placebo gebruikten. Bij de behandeling van patiënten met gevorderd hepatocellulair carcinoom heeft sorafenib een therapeutische meerwaarde.
- Uitbreiding van de nadere voorwaarden van sorafenib gaat gepaard met meerkosten ten laste van het farmaciebudget.
Wanneer alle patiënten met hepatocellulair carcinoom die in aanmerking komen voor een behandeling met sorafenib ook daadwerkelijk hiermee zullen worden behandeld, bedragen de (meer)kosten 2,2 – 2,7 miljoen euro, drie jaar na eventuele uitbreiding van de nadere voorwaarden.

Reactie belanghebbende partijen

In de voorbereidende fase van dit advies is een consultatie gehouden onder belanghebbende partijen, namelijk behandelaren, patiënten, zorgverzekeraars en de fabrikant.

Tegen het beperken van de aanspraak via nadere voorwaarden heeft geen enkele partij bezwaar aangetekend. Met betrekking tot de formulering van de voorwaarden zijn er wel opmerkingen gemaakt. Op basis van de deze reactie is de term gevorderd hepatocellulair carcinoom gewijzigd tot hepatocellulair carcinoom. Dit is mogelijk omdat de doelgroep helder is aangegeven in de daaropvolgende tekst van de voorwaarde. Het voorstel om deze specificatie (een in opzet curatieve behandeling of een locoregionale of lokale palliatieve behandeling) te wijzigen tot een algemene omschrijving (een invasieve behandeling) neemt het CVZ niet over omdat deze term een bredere interpretatie kent dan de specifieke omschrijving.

Overwegingen CVZ:

Voor de behandeling van hepatocellulair carcinoom is op dit moment een aantal niet medicamenteuze behandelingen beschikbaar zoals chirurgische interventies. Nexavar® is het eerste geneesmiddel dat hiervoor is geregistreerd.

De CFH is tot het oordeel gekomen dat sorafenib een therapeutische meerwaarde heeft voor een subgroep patiënten met gevorderd hepatocellulair carcinoom bij wie in opzet curatieve behandeling of (voortzetting van) locoregionale of lokale palliatieve behandeling niet mogelijk is of niet medisch-zinvol wordt geacht. Dit is een smaller indicatiegebied dan de geregistreerde indicatie van Nexavar®. Daarnaast zijn met deze behandeling hoge kosten gemoeid.

Daarom is het CVZ van mening dat nadere voorwaarden nodig zijn om de inzet van dit middel te beperken tot die indicaties waarbij een therapeutische meerwaarde is aangetoond.

Op basis van het oordeel van de CFH en bestuurlijke overwegingen adviseert het CVZ u de aanspraak van sorafenib (Nexavar®) uit te breiden en de nadere voorwaarden als volgt te formuleren:

44. Sorafenib

Voorwaarde:

Uitsluitende voor een verzekerde:

- a. met gevorderd of gemetastaseerd niercelcarcinoom, na het falen van een behandeling met interferon-alfa of interleukine-2 of als deze middelen niet kunnen worden toegepast, of
- b. met hepatocellulair carcinoom bij wie een in opzet curatieve behandeling of een locoregionale of lokale palliatieve behandeling niet mogelijk is of niet medisch-zinvol wordt geacht.

Hoogachtend,

dr. P.C. Hermans
Voorzitter Raad van Bestuur

Rapport

CFH-rapport 08/03

sorafenib (Nexavar®)

Vastgesteld in de CFH-vergadering van 28 januari 2008

Uitgave

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

Volgnummer

27086395

Afdeling

Pakket

Auteur

W. Toenders

Doorkiesnummer

Tel. (020) 797 8750

Bestellingen

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

Inhoud:

pag.

1	1.	Inleiding
1	2.	Nieuwe indicatie
1	2.a.	sorafenib (Nexavar®)
1	2.a.1.	Voorstel fabrikant
1	2.a.2.	Beoordeling opname in het GVS
1	2.a.3.	Therapeutische waardebepaling
2	2.a.4.	Conclusie therapeutische waarde
2	2.a.5.	Beoordeling doelmatigheid
2	2.a.6.	Kostenconsequentieraming
2	3.	Conclusie

Bijlage(n)

1. Brief van de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport d.d. 6 december 2007
2. Farmacotherapeutisch rapport Nexavar®
3. Kostenconsequentieraming Nexavar®

1. Inleiding

In de brief van 6 december 2007 verzoekt de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport het College voor zorgverzekeringen een inhoudelijke toetsing uit te voeren over Nexavar® bij hepatocellulair carcinoom.

2. Nieuwe indicatie

2.a. sorafenib (Nexavar®)

Samenstelling

Filmomhulde tablet: 200 mg sorafenib(tosylaat).

Geregistreerde indicaties

Behandeling van hepatocellulair carcinoom.
Behandeling van patiënten met gevorderd niercelcarcinoom bij wie eerdere therapie gebaseerd op interferon alfa of interleukine 2 faalde of die ongeschikt geacht worden voor deze therapie.

2.a.1. Voorstel fabrikant

De fabrikant vraagt uitbreiding van bijlage 2 van de Regeling zorgverzekering, met toevoeging van de indicatie 'behandeling van hepatocellulair carcinoom'.

2.a.2. Beoordeling opname in het GVS

Sorafenib is in juli 2006 geregistreerd voor de behandeling van gevorderd niercelcarcinoom, na falen van behandeling met interferon alfa of interleukine 2, of indien de patiënt niet in aanmerking komt voor deze behandeling. Het middel is indertijd geplaatst op bijlage 1b van de Regeling zorgverzekering, waarbij de vergoeding is beperkt tot gebruik voor deze indicatie (bijlage 2).

Voor de nieuwe indicatie, namelijk de behandeling van patiënten met hepatocellulair carcinoom, is er in Nederland geen ander geneesmiddel geregistreerd.

Toetsing aan de criteria voor onderlinge vervangbaarheid is dus niet aan de orde.

Om te bepalen of sorafenib ook voor de nieuwe indicatie voor vergoeding in aanmerking komt, is de therapeutische waarde bepaald en zijn de kosten bij opname geraamd (zie verder).

2.a.3. Therapeutische waardebepaling

Uit de beperkte beschikbare literatuur komt naar voren dat patiënten met hepatocellulair carcinoom bij wie in opzet curatieve behandeling of (voortzetting van) locoregionale of lokale palliatieve behandeling niet mogelijk is of niet medisch-zinvol wordt geacht ('gevorderd hepatocellulair carcinoom'), een statistisch

significant langere overleving hadden indien zij sorafenib gebruikten dan wanneer zij placebo gebruikten. Bij gebruik van sorafenib treden bepaalde ernstige bijwerkingen vaker op dan bij placebo, in het bijzonder hypertensie, diarree, lymfoedeem, buikpijn en handvoethuidreactie. De ervaring met het middel is beperkt.

2.a.4. Conclusie therapeutische waarde

Bij de behandeling van patiënten met gevorderd hepatocellulair carcinoom heeft sorafenib een therapeutische meerwaarde.

2.a.5. Beoordeling doelmatigheid

Voor de beoordeling van doelmatigheid is ontheffing verleend vanwege de relatieve zeldzaamheid van de aandoening en het gebrek aan effectieve bestaande behandelmethoden.

2.a.6. Kostenconsequentieraming

Uitbreiding van de nadere voorwaarden voor vergoeding van sorafenib gaat gepaard met meerkosten ten laste van het farmaciebudget. Wanneer alle patiënten met hepatocellulair carcinoom die in aanmerking komen voor behandeling met sorafenib ook daadwerkelijk daarmee zullen worden behandeld, bedragen de maximale (meer)kosten 2,2-2,7 miljoen euro, drie jaar na eventuele uitbreiding van de nadere voorwaarden.

3. Conclusie

Bij de behandeling van patiënten met hepatocellulair carcinoom bij wie in opzet curatieve behandeling of (voortzetting van) locoregionale of lokale palliatieve behandeling niet mogelijk is of niet medisch-zinvol wordt geacht, heeft sorafenib een therapeutische meerwaarde.

Uitbreiding van de nadere voorwaarden gaat gepaard met meerkosten.

De voorzitter van de Commissie
Farmaceutische Hulp

De secretaris van de Commissie
Farmaceutische Hulp

Prof.dr. J.H.M. Schellens

W.G.M. Toenders, farmaceutisch adviseur

Farmacotherapeutisch rapport sorafenib (Nexavar®) bij de indicatie hepatocellulair carcinoom

1. Samenvatting

De Commissie Farmaceutische Hulp heeft een farmacotherapeutisch rapport vastgesteld voor het geneesmiddel sorafenib (Nexavar®) in tabletvorm voor de behandeling van patiënten met hepatocellulair carcinoom. De standaardbehandeling voor de subgroep van patiënten met gevorderde ziekte bestaat uit de beste ondersteunende zorg. Voor de bepaling van de therapeutische waarde is vergeleken met placebobehandeling. Hierbij is de CFH tot de volgende conclusies gekomen:

Uit de beperkte beschikbare literatuur komt naar voren dat patiënten met hepatocellulair carcinoom bij wie in opzet curatieve behandeling of (voortzetting van) locoregionale of lokale palliatieve behandeling niet mogelijk is of niet medisch-zinvol wordt geacht ('gevorderd hepatocellulair carcinoom'), een langere overleving hadden indien zij sorafenib gebruikten dan wanneer zij placebo gebruikten. Bij gebruik van sorafenib treden bepaalde ernstige bijwerkingen vaker op dan bij placebo, in het bijzonder hypertensie, diarree, lymfoedeem, buikpijn en handvoethuidreactie. De ervaring met het middel is beperkt. Er is interactie bij gelijktijdig gebruik van sorafenib en inductoren van CYP3A4-activiteit. Er zijn geen gegevens over werkzaamheid en bijwerkingen van sorafenib bij kinderen en adolescenten. Het middel wordt oraal met water ingenomen.

Eindconclusie therapeutische waarde

Bij de behandeling van patiënten met gevorderd hepatocellulair carcinoom heeft sorafenib een therapeutische meerwaarde.

2. Inleiding

Geneesmiddel	Nexavar (sorafenib)
Samenstelling	200 mg sorafenib(tosylaat) per filmomhulde tablet
Geregistreerde indicatie	Behandeling van hepatocellulair carcinoom. Behandeling van patiënten met gevorderd niercelcarcinoom bij wie eerdere therapie gebaseerd op interferon alfa of interleukine 2 faalde of die ongeschikt geacht worden voor deze therapie.
Dosering	400 mg 2 dd
Werkingsmechanisme	Kinaseremmer met antiproliferatieve en anti-angiogenetische werking. Remt verschillende kinasen in de tumorcel en in de vasculatuur van de tumor.
Bijzonderheden	Weesgeneesmiddel (EMEA)

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

3. Uitgangspunten beoordeling

3.a. Toepassingsgebied

Epidemiologie. Hepatocellulair carcinoom wordt nieuw gediagnosticeerd bij naar schatting 560.000 personen per jaar, wereldwijd.¹ In Nederland werden in de periode 1989-2000 in totaal 1964 patiënten met hepatocellulair carcinoom geregistreerd (1964/12 = 164/jaar).² De man-

vrouwratio was 2,4:1. In 2000 was de gestandaardiseerde incidentie 1,6/100.000 mannen en 0,3/100.000 vrouwen. Er was geen toename in de loop van de tijd. Risicofactoren in Europa zijn: hepatitis C (60-70%), alcoholgebruik (20%), hepatitis B (10-15%) en overige (10%).

Prognose. In de periode 1989-2000 was de 5-jaarsoverleving, ongeacht het ziektestadium, 5% in de onderzochte kankerregio's Amsterdam en Zuid-Nederland.² In een Europees onderzoek over 1990-1994 was voor Nederland de 5-jaarsoverleving 7% en de 1-jaarsoverleving 22%.²

Stadiumindeling. Van belang voor de prognose en daarmee voor de indicatie tot behandeling zijn verschillende factoren, waaronder de tumorgrootte, de mate van tumoruitbreiding, de leverfunctie (Child-Pugh-stadium), de algemene lichamelijke toestand van de patiënt ('performance status'; PS), en met kanker samenhangende symptomen. In de diagnostiek van hepatocellulair carcinoom wordt gebruik gemaakt van diverse stadiumindelingen, waarbij er geen consensus is over het stadiëringssysteem van voorkeur. De aanbevelingen in de richtlijn die is verschenen onder auspiciën van de American Association for the Study of Liver Diseases en tot stand kwam met medewerking van de European Association for the Study of the Liver (2005), berusten op het Barcelona-Clinic-Liver-Cancer (BCLC)-stadiëringssysteem.³ De richtlijn van het National Comprehensive Cancer Network (NCCN; 2008) is minder genuanceerd wat betreft de genoemde factoren (www.nccn.org). Er is geen (andere) recente Europese richtlijn.

3.b. Keuze vergelijkende behandeling

De standaardbehandeling van patiënten met hepatocellulair carcinoom hangt samen met het ziektestadium waarin zij verkeren. Er zijn 3 stadia te onderscheiden.³

- In de vroege fase is een in opzet curatieve behandeling aangewezen in de vorm van resectie, transplantatie of ablatie.

- In de volgende fase kunnen patiënten baat hebben bij locoregionale of lokale palliatieve behandeling (niet te verwarren met palliatieve zorg). Men onderscheidt 2 groepen patiënten. De ene wordt gevormd door patiënten met gelokaliseerde ziekte die geen symptomen hebben, voldoende resterende leverfunctie en een goede lichamelijke conditie; zij kunnen in aanmerking komen voor transarteriële chemo-embolisatie.

De andere groep bestaat uit patiënten in een gevorderde fase, die zich presenteren met symptomen, tumorinvasie in portale vaten of tumoruitbreiding tot buiten de lever. Bij hen wordt intra-arteriële chemotherapie niet gebruikt als standaardzorg en kunnen in onderzoeksverband nieuwe middelen worden ingezet. Er zijn diverse mogelijke nieuwe behandelingen. Van radiotherapie, chemotherapie en hormonale behandeling is de effectiviteit niet aangetoond, reden om ze af te raden als standaardtherapie buiten klinische onderzoeken.

- In de terminale fase is alleen symptomatische behandeling mogelijk om onnodig lijden te vermijden.

De standaardbehandeling van patiënten met hepatocellulair carcinoom bij wie in opzet curatieve behandeling of (voortzetting van) locoregionale of lokale palliatieve behandeling niet mogelijk is of niet medisch-zinvol wordt geacht ('gevorderd hepatocellulair carcinoom'), bestaat daarom uit beste ondersteunende zorg.

3.c. Methodiek van beoordeling

Bij de beoordeling wordt bij voorkeur gebruik gemaakt van de 1B tekst van het registratiedossier, de EPAR/NPAR en van direct vergelijkende onderzoeken, die gepubliceerd zijn in peer reviewed tijdschriften.

Een literatuuronderzoek is uitgevoerd met de recentste bestanden van Med-line, Embase en Cochrane op 28 november 2007. De volgende zoektermen zijn daarbij gebruikt: (sorafenib OR Nexavar OR BAY 43-9006), (Carcinoma, Hepatocellular OR HCC).

Dit leverde geen publicaties op die niet reeds in het dossier van de fabrikant waren opgenomen.

4. Therapeutische waarde

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

4.a. Werkzaamheid en effectiviteit

Aangezien hepatocellulair carcinoom een slechte prognose heeft, zijn relevante uitkomstmaten: overlevingsduur en tijd tot progressie.

Positieve effecten van sorafenib bij patiënten met gevorderd hepatocellulair carcinoom zijn gevonden in een fase-II-onderzoek,⁴ en in een gerandomiseerd, placebogecontroleerd, dubbelblind fase-III-onderzoek dat niet als artikel is gepubliceerd, maar waarvan gegevens aanwezig zijn in de EPAR¹ en in een clinical study report in het aanvraagdossier. De standaarddosering was 400 mg 2 dd per os.

Het fase-II-onderzoek betrof 137 patiënten (71% mannen; mediane leeftijd: 69 jaar), van wie 72% met stadium Child-Pugh A en 28% met Child-Pugh B leverfunctie. De primaire uitkomstmaten waren radiologisch en werden onafhankelijk beoordeeld. Van de patiënten bereikte 2% een partiële respons, 6% een 'minor respons' (reductie van tumoromvang met 25 tot 50%) en bij 34% was er sprake van stabiele ziekte gedurende tenminste 16 weken. De mediane tijd tot progressie was 4,2 maanden en de mediane overleving 9,2 maanden.

Het fase-III-onderzoek betrof 602 patiënten (87% mannen; mediane leeftijd: 67 jaar), van wie 299 met sorafenib werden behandeld en 303 met placebo. De patiënten waren niet eerder systemisch behandeld en ze kwamen niet (meer) in aanmerking voor chirurgische of locoregionale behandeling, zoals operatie, bestraling, (chemo)embolisatie of ethanolinjectie. De behandeling werd voortgezet tot radiologisch of symptomatisch ziekteprogressie werd vastgesteld, tot bijwerkingen te ernstig werden of tot de patiënt overleed. De dosering werd eventueel vanwege bijwerkingen verlaagd tot 400 mg 1 dd of 400 mg om de dag. De onderzoeksgroepen waren vergelijkbaar qua lichamelijke toestand, leverfunctie en ziektestadium: PS 0: 54 vs 54%; PS 1: 38 vs 39%; Child-Pugh A: 95 vs 98%; BCLC-stadium B: 18 vs 17%; BCLC-stadium C: 82 vs 83% (sorafenib vs placebo).

In de groep patiënten die sorafenib gebruikten, was de mediane overleving statistisch significant langer; het verschil was 83 dagen ofwel 2,8 maanden (tabel 1). Het verschil in de andere primaire uitkomstmaat, de tijd tot symptoomprogressie, was niet statistisch significant. De eerste twee secundaire uitkomstmaten waren 'tijd tot progressie' en 'disease control rate', hetgeen staat voor complete of partiële respons of stabiele ziekte gedurende 28 dagen. Op beide was sorafenib gunstiger dan placebo: het mediane aantal maanden tot progressie was 5,5 versus 2,9 (HR: 0,58; 95%-BI: 0,45-0,74) en het percentage patiënten met 'disease control' was 44 versus 32% (p: niet vermeld).

Tabel 1. Gerandomiseerde fase-III-studie naar sorafenib-behandeling van volwassen patiënten met gevorderd hepatocellulair carcinoom

Studie	Geneesmiddel	Aantal patiënten	Effectiviteit: mediane aantal dagen (95%-BI)	
			tot overlijden*	tot symptoomprogressie†
100554, in EPAR	sorafenib 400 mg 2 dd	299	324 (286-405)	126 (105-147)
	placebo	303	241 (206-276)	148 (129-192)

*Hazardratio: 0,69 (0,55-0,87); p = 0,00058; α = 0,00777.

†Hazardratio: 1,08 (0,88-1,31); p = 0,77.

Discussie

Het fase-III-onderzoek werd voortijdig beëindigd, namelijk nadat bij de tweede geplande interimanalyse de vooraf bepaalde grenswaarde was overschreden voor het verschil in de primaire uitkomstmaat 'totale overleving' (HR: 0,69; zie tabel 1). In de statistische analyse was gebruikgemaakt van een ' α -spending function', om te corrigeren voor de grotere kans op een fout-positieve uitslag door herhaalde toetsing.⁵

De samenhang tussen leverziekten en deze specifieke maligniteit vormt een reden voor pessimisme. Immers, omdat patiënten in een verder gevorderde fase van het ziekteproces vaak aan leverfalen overlijden voordat de maligniteit levensbedreigend wordt, is er met welke behandeling dan ook slechts in beperkte mate overlevingswinst te behalen.⁶

De beschikbare studies leveren geen gegevens over eventuele verlichting van symptomen of verbetering van de kwaliteit van leven.

Conclusie

Uit de beperkte beschikbare literatuur komt voren dat patiënten met gevorderd hepatocellulair carcinoom een statistisch significant langere overleving hadden indien zij sorafenib gebruikten dan wanneer zij placebo gebruikten.

4.b. Bijwerkingen¹

Tijdens behandeling van patiënten met hepatocellulair carcinoom met sorafenib in het enige fase III-onderzoek kwamen ernstige bijwerkingen voor bij 52% (versus 54% in de placebogroep; $p = 0,49$). Ernstige bijwerkingen die samenhangen met de behandeling, kwamen voor bij 14% (vs 9%; $p = 0,10$). Bijwerkingen waren reden de behandeling te staken bij 32% (versus 35%; $p = 0,33$). (De p-waarden komen uit post-hocanalysen waarin niet is gecorrigeerd voor multiplicititeit.)

De frequentie van ernstige (graad 3/4) bijwerkingen die tenminste 2% vaker voorkwamen in de sorafenibgroep dan in de placebogroep, waren: hypertensie (4 vs 1%), diarree (11 vs 2%), lymfoedeem (3 vs 0%), buikpijn (9 vs 6%), handvoethuidreacties (8 vs 1%).

Sorafenib is ook toegepast voor niercelcarcinoom. Bijwerkingen die 'zeer vaak' (> 10%) in studies bij patiënten met hepatocellulair carcinoom of niercelcarcinoom werden gezien, zijn: bloedingen (al dan niet levensbedreigend), hypertensie; diarree, misselijkheid, braken; huiduitslag, kaalheid, handvoethuidreacties, erytheem, pruritus; vermoeidheid, pijn; lymfopenie; hypofosfatemie; verhoogde amylase- en lipasewaarden. Potentieel levensbedreigende bijwerkingen die 'soms' (> 0,1 tot 1%) voorkwamen, zijn: reversibele posterieure leuko-encefalopathie, myocardischemie en -infarct, hypertensieve crisis en maagdarmp perforatie.

Discussie

Bijwerkingen die voorkwamen in zowel de sorafenib- als de placebogroep, kunnen te maken hebben met de onderliggende levercirrose en met hepatocellulair carcinoom. Het gaat dan vooral om moeheid, bloedingen en buikpijn.

Omdat de meeste onderzochte patiënten een leverfunctie hadden in stadium Child-Pugh A, zijn er beperkte gegevens over veiligheid en tolerantie bij patiënten met een slechtere leverfunctie.

Conclusie

Hoewel het bij patiënten met hepatocellulair carcinoom moeilijk kan zijn bijwerkingen van een behandeling te onderscheiden van ziekteverschijnselen, komt uit de beperkte beschikbare literatuur naar voren dat bij gebruik van sorafenib meer ernstige bijwerkingen kunnen optreden dan bij placebo.

4.c. Kwaliteit van leven

Er zijn geen gegevens over de kwaliteit van leven van patiënten met hepatocellulair carcinoom die sorafenib gebruiken.

4.d. Ervaring

Volgens het Periodic Safety Update Report over de eerste helft van 2007 werden in die periode 19.086 patiënten behandeld (8740 commercieel en 10.346 in klinische onderzoeken). Het

¹Met 'bijwerkingen' worden klachten en symptomen bedoeld, ongeacht de oorzaak.

bijbehorende aantal patiëntjaren is 12.182. Het cumulatieve aantal behandelde patiënten eind juni 2007 was 32.880. Hierbij zijn geen patiëntjaren bekend.

Conclusie: De ervaring met sorafenib is beperkt.

4.e. Toepasbaarheid

Contra-indicaties. Overgevoeligheid voor sorafenib.

Interacties. Bij een verhoogde pH in de maag door gebruik van maagmiddelen, is sorafenib minder goed oplosbaar. Een verlaagde plasmaconcentratie van sorafenib kan dan niet worden uitgesloten. Het metabolisme van sorafenib wordt verhoogd en de plasmaconcentratie ervan verlaagd bij gebruik van inductoren van CYP3A4-activiteit, zoals rifampicine, fenytoïne, carbamazepine, fenobarbital, dexamethason en sint-janskruid. Bij gelijktijdig gebruik van middelen die substraat zijn van CYP3A4 (midazolam, dextrometorfan, omeprazol), zijn klinisch farmacokinetische interacties onwaarschijnlijk.

Het kan niet worden uitgesloten dat sorafenib de concentraties verhoogt van gelijktijdig toegediende substraten van P-gp (zoals digoxine), CYP2B6 (zoals bupropion, cyclofosfamide, efavirenz, methadon), CYP2C8 (zoals paclitaxel, amodiaquine, repaglinide), of van CYP2C9 (zoals acenocoumarol).

Waarschuwingen. Gelijktijdig gebruik van sorafenib en andere middelen kan de werking en de bijwerkingen versterken of verzwakken (zie Interacties). Indien mogelijk dient chronische behandeling met antacida te worden voorkomen gedurende behandeling met sorafenib. Patiënten die fenprocoumon gebruiken, dienen hun INR regelmatig te laten controleren. Tijdens behandeling met sorafenib zijn regelmatige bloeddrukcontrole en tijdige hypertensiebehandeling aangewezen.

Kinderen en adolescenten. Er zijn voor beide geregistreerde indicaties geen gegevens over werkzaamheid en bijwerkingen van sorafenib bij kinderen en adolescenten.

Conclusie: Er is interactie bij gelijktijdig gebruik van sorafenib en inductoren van CYP3A4-activiteit. Er zijn geen gegevens over werkzaamheid en bijwerkingen van sorafenib bij kinderen en adolescenten.

4.f. Gebruiksgemak

De aanbevolen dosis soferanib is 400 mg (2 tabletten van 200 mg) 2 maal daags. De tabletten worden ingenomen met een glas water. Het wordt aanbevolen het middel zonder voedsel toe te dienen of met een maaltijd die weinig of een matige hoeveelheid vet bevat. Wanneer de patiënt van plan is een vetrijke maaltijd te gebruiken, worden de tabletten tenminste 1 uur vóór of 2 uur na de maaltijd ingenomen.

Conclusie: Sorafenib wordt oraal met water ingenomen.

5. Overige overwegingen

5.a. Kosten

Tabel 2.

Geneesmiddel	Prijs (in €) AIP	Dosering (in DDD)	Kosten (in €) per dag
sorafenib	3578 euro per 112 tabletten à 200 mg*	niet vastgesteld; aanbevolen dosering: 400 mg 2 dd (= 4 tabletten/dag)	127,79

*Bron: KNMP-taxe.

5.b. Bijzonderheden

Geen.

6. Door de fabrikant aangegeven waarde van sorafenib

6.a. Claim van de fabrikant

De fabrikant vraagt uitbreiding van bijlage 2 van de Regeling Zorgverzekering nr. 44, met toevoeging van de behandeling van hepatocellulair carcinoom. Nexavar is in juli 2006 geregistreerd voor de behandeling van gevorderd niercelcarcinoom, na falen van behandeling met interferon alfa of interleukine 2, of indien de patiënt niet in aanmerking komt voor deze behandeling. Het middel is nu het eerste systemische geneesmiddel waarvoor bij patiënten met hepatocellulair carcinoom in gerandomiseerd, placebogecontroleerd klinisch onderzoek een statistisch significante overlevingswinst en een statistisch significante verlenging van de tijd tot progressie is aangetoond.

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

Sorafenib heeft een therapeutische meerwaarde voor patiënten met gevorderd hepatocellulair carcinoom. Voor deze patiënten komt uit de beperkte beschikbare literatuur naar voren dat zij een statistisch significant langere overleving hadden indien zij sorafenib gebruikten dan wanneer zij placebo gebruikten.

7. CFH-advies

Sorafenib kan worden gebruikt ter behandeling van patiënten met hepatocellulair carcinoom in een goede of matige lichamelijke toestand bij wie in opzet curatieve behandeling of (voortzetting van) locoregionale of lokale palliatieve behandeling niet mogelijk is of niet medisch-zinvol wordt geacht. Aanvullende gegevens over werkzaamheid en bijwerkingen bij patiënten met een slechte leverfunctie zijn van belang voor een definitieve plaatsbepaling.

8. Literatuur

- 1 EPAR sorafenib (Nexavar®). Londen: EMEA; 2007.
- 2 Verhoef C, Visser O, Man RA de, et al. Hepatocellular carcinoma in the Netherlands incidence, treatment and survival patterns. Eur J Cancer 2004;40:1530-8.
- 3 Bruix J, Sherman M; Practice Guidelines Committee, American Association for the Study of Liver Diseases. Management of hepatocellular carcinoma. Hepatology 2005;42:1208-36.
- 4 Abou-Alfa GK, Schwartz L, Ricci S, et al. Phase II study of sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma. J Clin Oncol 2006;24:4293-300.
- 5 Tweel I van der, Schipper M. Sequentiële analyses in klinisch en epidemiologisch onderzoek. Ned Tijdschr Geneesk 2002;146:2348-52.
- 6 Flaherty KT. Sorafenib: delivering a targeted drug to the right targets. Expert Rev Anticancer Ther 2007;7:617-26.

Deze tekst is door de Commissie Farmaceutische Hulp vastgesteld in haar vergadering van 28 januari 2008.

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

Kostenconsequentieraming van uitbreiding van de nadere voorwaarden van sorafenib (Nexavar®) met de indicatie 'hepatocellulair carcinoom'

1. Inleiding

Sorafenib is een inhibitor van verschillende kinasen die zijn betrokken bij tumorproliferatie en -angiogenese. Sorafenib was reeds geregistreerd voor de behandeling van patiënten met gevorderd niercelcarcinoom, na falen van behandeling met interferon- α of interleukine-2 of indien patiënten niet in aanmerking komen voor deze therapie.¹ Recent is de geregistreerde indicatie uitgebreid met de indicatie: 'behandeling van hepatocellulair carcinoom'.² De CFH ziet op basis van de studies die met sorafenib zijn uitgevoerd bij de behandeling van hepatocellulair carcinoom een therapeutische meerwaarde voor patiënten met hepatocellulair carcinoom bij wie in opzet curatieve behandeling of (voortzetting van) locoregionale of lokale palliatieve behandeling niet mogelijk is of niet medisch-zinvol wordt geacht ('gevorderd hepatocellulair carcinoom'). Voor deze patiënten zijn geen effectieve andere behandelingen beschikbaar, zodat alle kosten van het gebruik van sorafenib meerkosten zijn ten laste van het farmaciebudget.

2. Uitgangspunten

2.1 Aantal patiënten

Hepatocellulair carcinoom

De incidentie van hepatocellulair carcinoom bedraagt in Nederland circa 165 patiënten per jaar.³ Van deze patiënten komt circa 12 tot 30% in aanmerking voor chirurgische behandeling. Hiermee komen er circa 116-145 patiënten op enig moment tijdens het verdere beloop van hun ziekte in aanmerking voor behandeling met sorafenib. Naar verwachting zal het aantal patiënten met hepatocellulair carcinoom stijgen door een toename van het aantal met hepatitis B of C.

2.2 Dosering en duur van het gebruik

De aanbevolen dosis sorafenib bedraagt tweemaal daags 400 mg. De behandeling dient te worden voortgezet zolang de patiënt er medisch baat bij heeft of totdat zich onacceptabele toxiciteit voordoet. De fabrikant schat dat de gemiddelde behandelduur 5 maanden (155 dagen) bedraagt, gebaseerd op de gemiddelde duur van behandeling in de twee studies van sorafenib bij hepatocellulair carcinoom. De geregistreerde dosis bedraagt 800 mg per dag. Aangezien er in de praktijk ook dosisreducties plaatsvinden wordt in deze kostenconsequentieraming uitgegaan van het gemiddelde gebruik zoals dat werd waargenomen in de twee studies, namelijk 710 mg.

2.3 Kosten

Sorafenib kost € 31,95 per tablet van 200 mg (A.I.P.). Gemiddeld kost een behandeling met sorafenib € 135,43 per dag (o.b.v. 1 voorschrift per maand, incl. BTW, afleververgoeding en clawback) bij een dosering van 800 mg per dag. Bij een gemiddelde behandelduur van 5 maanden bedragen de kosten per patiënt die behandeld wordt met 800 mg per dag € 20.925, -. Bij een gemiddelde, gereduceerde, dosis van 710 mg zijn de kosten ruwweg 11% lager, ofwel € 18.625,-

3. Kostenconsequentieraming

In totaal komen er per jaar naar schatting circa 116-145 patiënten met hepatocellulair carcinoom in aanmerking voor behandeling met sorafenib. De totale kosten voor sorafenib voor de behandeling van hepatocellulair carcinoom bedragen op basis van deze aannames circa 2,2 tot 2,7 miljoen euro op jaarbasis.

Aangezien het niet waarschijnlijk is dat de maximale marktpenetratie in het eerste jaar bereikt zal worden zijn in onderstaande tabel de kosten voor sorafenib weergegeven voor de komende drie jaar. Hierbij wordt aangenomen dat 33% van de potentiële patiëntenpopulatie in het eerste jaar na eventuele uitbreiding van de nadere voorwaarden van sorafenib behandeld zal worden, 66% in het tweede jaar en 100% in het derde jaar.

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

Jaar na opname in het GVS. (% marktpenetratie)	Meerkosten gebruik van sorafenib bij hepatocellulair carcinoom (miljoen euro's)
Jaar 1 (33%)	0,7 - 0,9
Jaar 2 (66%)	1,4 - 1,8
Jaar 3 (100%)	2,2 - 2,7

De hier gepresenteerde schattingen zijn vrij onzeker omdat niet exact bekend is hoe lang patiënten gemiddeld behandeld zullen worden.

4. Conclusies

Uitbreiding van de nadere voorwaarden voor vergoeding van sorafenib gaat gepaard met meerkosten ten laste van het farmaciebudget. Wanneer alle patiënten met hepatocellulair carcinoom die in aanmerking komen voor behandeling met sorafenib ook daadwerkelijk zullen worden behandeld, dan bedragen de maximale (meer)kosten 2,2-2,7 miljoen euro, drie jaar na eventuele uitbreiding van de nadere voorwaarden.

5. Referenties

1. Farmacotherapeutisch Rapport sorafenib (Nexavar®). College voor zorgverzekeringen, Diemen 2006.
2. EPAR sorafenib (Nexavar®) EMEA, London 2007.
3. Verhoef, C. et al. Hepatocellulair carcinoma in the Netherlands incidence, treatment and survival patterns. European Journal of Cancer 40 (2004) 1530-1538.