

## CONSENSUS

Nederlandse Vereniging voor Medische Oncologie



### NVMO-consensus De behandeling van kanker met dure medicamenten

– versie 5, oktober 2009 –

NVMO-commissie Dure Geneesmiddelen

Prof dr. E.G.E. de Vries, prof. dr. J. Verweij en prof. dr. E.E. Voest

#### SAMENVATTING

De resultaten van de behandeling van kanker verbeteren: de genezingskans neemt toe en patiënten voor wie genezing niet meer mogelijk is, leven steeds langer. Kanker die vroeger snel tot de dood leidde, krijgt nu steeds vaker kenmerken van een *chronische ziekte*. De belangrijkste motor van deze vooruitgang zijn nieuwe medicamenten tegen kanker. In de eerste plaats is dit een wenselijke ontwikkeling, maar de keerzijde is dat veel van de nieuwere medicamenten duur zijn en daardoor een groot beslag leggen op de middelen van ziekenhuizen en van de gezondheidszorg in het algemeen. Onder Nederlandse oncologen bestaat overeenstemming dat medicamenten die genezing waarschijnlijker maken of levensverlenging en verbetering van de levenskwaliteit tot gevolg hebben, beschikbaar moeten zijn voor hun patiënten. De basis voor deze keuzes is vergelijkend klinisch onderzoek. Voor meer zeldzame vormen van kanker kunnen dergelijke studies zelden uitgevoerd worden. Deze patiënten lopen het risico pas zeer laat voor potentieel effectieve behandeling in aanmerking te komen. Daarnaast moet echter onnodig gebruik van nieuwe, dure medicamenten worden vermeden wanneer oudere, goedkopere middelen een even goed effect kunnen hebben: *‘Goedkoop als het goedkoop kan, duur als het moet’*. De beroepsgroep heeft daartoe dit document vervaardigd en de tekst van de eerste versie tijdens de algemene ledenvergadering van de NVMO (Nederlandse Vereniging voor Medische Oncologie) als consensus vastgesteld. Het document bevat een inleidende tekst, die is bedoeld om aan niet-oncologen uit te leggen dat de keuze van het juiste medicament voor een individuele patiënt vaak ingewikkeld is. De oncoloog moet rekening houden met kenmerken van de tumor, met de medische voorgeschiedenis van de patiënt, eerdere behandelingen en vele andere factoren. Het is het vak van de internist-oncoloog om dit voor individuele patiënten optimaal te doen.

In het tweede deel van het document worden de indicatiegebieden voor een aantal intramurale en extramurale dure medicamenten kort genoemd, en worden ook situaties aangegeven waarin een medicament *niet* dient te worden gebruikt, of waarin het vooralsnog niet moet worden gebruikt (in afwachting van een advies van de NVMO-commissie Beoordeling Oncologische Middelen). Met behulp van deze tekst, die geregeld wordt geactualiseerd en die doorlopend ter discussie zal staan via de website van de NVMO ([www.nvmo.org](http://www.nvmo.org)), kunnen artsen, patiënten, ziekenhuisbestuurders en verzekeraars nagaan wat door de Nederlandse beroepsgroep van internist-oncologen als de ‘gebruikelijke behandeling’ wordt beschouwd waar het de dure medicamenten betreft. Daarbij gaan de internist-oncologen er nadrukkelijk vanuit dat patiënten recht hebben op genoemde middelen voor de genoemde indicaties en dat ziekenhuizen een adequate vergoeding dienen te ontvangen voor het toepassen van deze behandelingen.

## **INLEIDING**

Deze notitie is bedoeld om internist-oncologen en hun patiënten te helpen bij de verantwoorde omgang met dure medicamenten die aan patiënten moeten worden gegeven. Het juiste gebruik hiervan is voor individuele patiënten vaak erg belangrijk: de kans op een blijvende genezing, de duur van de overleving of de efficiënte bestrijding van lichamelijke klachten kunnen hiervan afhankelijk zijn. Het gebruik van deze medicamenten is ingewikkeld en is het werkterrein van medisch specialisten die hiervoor speciaal zijn opgeleid en de talrijke nieuwe ontwikkelingen op de voet volgen. Afhankelijk van de kenmerken van de patiënt, eigenschappen van de tumor en aantal en aard van de eerdere behandelingen, kan het beter zijn om een nieuw (geregistreerd) medicament te gebruiken. Maar er zijn ook situaties waarin dit niet nodig is en een al langer bestaand, goedkoper medicament een even goede of zelfs betere keuze is. Niet altijd is de situatie duidelijk en soms ontstaat er discussie of een bepaald medicament nu wel of niet geschikt is voor een bepaald type tumor. Keuzes voor het juiste medicijn worden gemaakt op grond van resultaten van klinisch onderzoek. Voor de veelvoorkomende ziekten en situaties zijn er studies gedaan (en zullen nodig blijven), die een nieuwe behandeling vergelijken met een bestaande behandeling (of met géén behandeling). Voor zeldzamere tumoren is dit vaak niet mogelijk. Gebaseerd op deze gegevens poogt deze notitie een globaal overzicht te geven.

### ***Genezende behandeling (waaronder ‘adjuvante behandeling’)***

De medicamenteuze behandeling van kanker gaat snel vooruit. Nadat in de jaren '80 en '90 van de vorige eeuw de meeste winst werd geboekt bij zeldzame tumoren, is er nu sprake van een belangrijke vooruitgang, ook bij de veelvoorkomende vormen van kanker. De sterfte van borstkanker, bijvoorbeeld, daalt, ondanks het feit dat er nog steeds een toename is van het aantal nieuwe patiënten per jaar. Een belangrijke reden hiervoor is de aanvullende behandeling met medicijnen die tegenwoordig aan de chirurgie wordt toegevoegd ('adjuvante behandeling'). Iets dergelijks geldt voor dikkedarmkanker. Ook voor longkanker en voor prostaatkanker beginnen zich nu dergelijke effecten voor te doen. Aanvullende behandeling met medicamenten is dus van groot belang, met name ook voor de meest voorkomende tumoren in Nederland.

### ***Levensverlengende behandeling***

Medicamenten kunnen lang niet alle patiënten met kanker genezen, maar steeds vaker lukt het om patiënten met uitgezaaide kanker gedurende jaren in een goede conditie te houden door de ziekte het karakter van een chronische aandoening te doen aannemen. Hierbij worden meerdere – soms talrijke – ‘lijnen’ behandeling met medicijnen gegeven, waarbij telkens bij de patiënt wordt gekeken of het medicament aanslaat. Wanneer dit niet het geval is, of wanneer het medicament na verloop van tijd zijn werkzaamheid verliest, wordt overgegaan op een volgend medicament. Deze opeenvolging van behandelingen die met de moderne medicamenten en de moderne ondersteunende behandeling ook steeds minder bijwerkingen heeft, is vooral succesvol bij borstkanker, dikkedarmkanker, eierstokkanker, maar ook bij andere, minder frequent voorkomende tumorsoorten. Met name de beschikbaarheid van nieuwe, soms dure, medicamenten is hiervoor van grote invloed.

### ***Palliatieve behandeling***

Onder palliatieve behandeling wordt verstaan een behandeling waarbij wordt gepoogd de levenskwaliteit te verbeteren en klachten en invaliditeit tegen te gaan of te voorkomen. Soms lukt het niet om een belangrijke verlenging van het leven te bereiken, maar is het door verstandig gebruik van de beschikbare antikankermedicijnen wél mogelijk om kortademigheid te bestrijden, patiënten mobiel te houden, pijnklachten op te heffen, et cetera.

### ***Therapie op maat***

Naast de beschikbaarheid van nieuwe medicamenten zijn nieuwe diagnostische methoden van grote betekenis, waarmee de gevoeligheid van een individuele tumor voor een medicament kan worden voorspeld of waarmee het effect van een behandeling op een tumor al in een vroeg stadium kan worden gemeten. Deze ontwikkeling is zo belangrijk, omdat individuele gevallen van kanker zo verschillend van elkaar zijn. Zo kan de borstkanker van één patiënte erg gevoelig zijn voor een groot aantal medicamenten, terwijl de tumor van een leeftijdsgenoot, die er onder de microscoop precies hetzelfde uitziet, volstrekt resistent is. Met behulp van biomarkers lukt het steeds beter om al vóór de behandeling vast te stellen welke behandeling kans van slagen heeft. Trastuzumab (beter bekend als Herceptin®), één van de dure medicijnen uit dit document, werkt bijvoorbeeld alleen maar als zich heel veel HER2-eiwit op het oppervlak van de tumorcellen bevindt. Dat is slechts bij 20 tot 25 procent van alle borstkankerpatiënten het geval en het gebruik van dit dure medicament is dus ‘verspilling’ als het

HER2-eiwit niet of nauwelijks op het celoppervlak voorkomt. Helaas zijn dit soort methoden nog niet krachtig genoeg om in alle gevallen het medicamenteuze antitumorbeleid te dicteren en elke behandeling blijft dus tot op zekere hoogte een *trial and error*-karakter behouden. Vaak kan wel, bij uitgezaaide ziekte, kort na de start van een behandeling met moderne beeldvormende technieken (zoals CT, MRI, PET en andere methoden) een indruk worden verkregen van de respons van de tumor of van de uitzaaiingen. Als deze niet reageren of zelfs groter worden, is het medicament dus niet effectief en moet de behandeling worden gestopt of gewijzigd. Van groot belang is ook dat patiënten heel wisselend bijwerkingen kunnen ervaren door medicamenten. Sommige patiënten krijgen bijvoorbeeld al na enkele paclitaxel-toedieningen last van zenuwprickelingen en gevoelsverlies in handen en voeten. Als hun ziekte gunstig op de behandeling reageert, moet op dat moment worden overwogen om de behandeling te veranderen en een medicament met een soortgelijke werking toe te dienen dat minder schadelijk voor huidzenuwen is (bijvoorbeeld docetaxel). Het op rationele en verantwoorde wijze afstemmen van de medicamenteuze behandeling op de kenmerken en de respons van de tumor, maar ook op de tolerantie en de voorgeschiedenis van een individuele patiënt, wordt wel *tailored therapy* genoemd. Door de vele beschikbare medicamenten, elk met zijn eigen werkingsmechanisme en spectrum van bijwerkingen, maar ook door de snelle vooruitgang van biomarkers en imagingtechnieken, wordt *tailored therapy* als de toekomst van de medische oncologie beschouwd. Voor de patiënt is het dus belangrijk dat een deskundige (dus zijn of haar internist-oncoloog) het beleid voert.

### **NVMO-commissie Beoordeling Oncologische Middelen (BOM)**

Met name voor nieuwe geneesmiddelen die duur zijn en waarvan het niet direct duidelijk is dat de meerwaarde voor de behandeling afdoende bewezen en groot genoeg is, beschikt de NVMO over een commissie van deskundigen die de gepubliceerde gegevens beoordeelt. Deze commissie voert de beoordeling uit aan de hand van vooraf vastgestelde criteria. Deze zijn overigens alleen toepasbaar voor tumorsoorten en situaties die frequent genoeg voorkomen om vergelijkend onderzoek ('gerandomiseerde trials') toe te laten. De beoordelingen van de commissie BOM worden gepubliceerd in het tijdschrift *Medische Oncologie* en zijn daarnaast in te zien via de website van de NVMO ([www.nvmo.org](http://www.nvmo.org)). Het oordeel van de commissie BOM wordt algemeen door de beroepsgroep als maatgevend beschouwd en in veel situaties wordt het gebruik van een nieuw medicament uitgesteld totdat de commissie BOM heeft gerapporteerd. Hierop zijn uitzonderingen mogelijk wanneer er een echte 'doorbraak' wordt aangetoond, bijvoorbeeld een medicament een genezende werking blijkt te hebben (zoals trastuzumab [Herceptin®] bij de adjuvante behandeling van borstkanker). Ook wanneer een medicament een indrukwekkende levensverlenging blijkt te bewerkstelligen (zoals imatinib [Glivec®] bij gemetastaseerde gastro-intestinale stromatumoren), kan een commissie-oordeel overbodig zijn.

### **Conclusie**

De steeds snellere vooruitgang op het gebied van de kankerbehandeling met medicijnen heeft letterlijk zijn prijs: met name de nieuwe medicijnen die medeverantwoordelijk zijn voor de steeds betere behandelingsresultaten zijn vaak erg duur en deze kosten kunnen artsen en patiënten, maar ook de ziekenhuizen en ziektekostenverzekeraars problemen opleveren. Iedereen is het erover eens dat er vooral geen verspilling moet optreden bij het gebruik van dure medicamenten, maar er kan discussie ontstaan over de vraag wat 'verspilling' is en wat 'verstandig gebruik'. Welke medicijnen er dus wél en welke er níet moeten worden gebruikt, kan een moeilijke beslissing zijn. Artsen, hun patiënten en ziekenhuizen hebben vaak behoefte aan houvast bij het nemen van beslissingen hierover. Deze notitie geeft hierover het standpunt van de NVMO. Er bestaat onder deskundigen (internist-oncologen) een opmerkelijke consensus over dit onderwerp. Deze consensus is gebaseerd op de uitgebreide eigen ervaring, op de wetenschappelijke literatuur en op presentaties van collega's uit de hele wereld (inclusief Nederland) op klinischwetenschappelijke bijeenkomsten. Deze consensus is dan ook 'dynamisch'; dat wil zeggen dat deze in de tijd kan veranderen. Naarmate er nieuwe medicamenten en nieuwe informatie beschikbaar komen, kunnen er indicaties worden toegevoegd of worden verwijderd. Door deze lijst te volgen, ontstaan er geen niet-acceptabele vertragingen tussen het moment waarop de levensreddende, levensverlengende of palliatieve werking van een bepaald medicament bekend wordt en het moment waarop de Nederlandse internistoncologen het over de indicatie eens zijn. Hierdoor kan op efficiënte wijze eventuele 'verspilling' van dure medicamenten worden voorkomen, terwijl patiënten toch zo snel mogelijk kunnen profiteren van de nu gelukkig zo opmerkelijke voortgang in de klinische wetenschap.

## LIJST MET INDICATIES

Hieronder worden de dure medicamenten die van belang zijn voor de medische oncologie kort besproken waar het hun indicaties betreft. Medicamenten en indicaties die niet voor de medische oncologie van belang zijn worden niet besproken. Hiervoor wordt verwezen naar de documentatie en/of consensus van andere (sub)specialismen, zoals de longoncologie en hematologie. De specificatie van de indicaties is enigszins globaal gehouden. Voor welke patiënten het gebruik van een medicament wenselijk of noodzakelijk is, wordt bepaald door de internist-oncoloog binnen de in de onderstaande opsommingen opgegeven grenzen. Wanneer er meerdere medicamenten voor eenzelfde indicatie kunnen worden gegeven, moet de keuze hieruit worden bepaald op grond van eigenschappen van de tumor, karakteristieken van de patiënt (zoals gevoeligheid voor toxiciteit, comorbiditeit) en eerdere behandelingen en behandelingsresultaten. Zie ook de passage over therapie op maat in de inleiding van deze consensustekst. In zeldzame situaties, die te weinig frequent voorkomen om in de onderstaande opsomming te worden besproken, moet een internist-oncoloog de vrijheid hebben om op grond van eigen ervaring of ervaring van andere experts, op grond van werkingsmechanisme en/of specifieke kenmerken van de tumor een duur medicament te gebruiken wanneer dit in het belang van de patiënt is en er geen gelijkwaardig 'goedkoop' alternatief is.

### INTRAMURALE MIDDELEN

#### **Bevacizumab (Avastin®)**

Bevacizumab is een monoklonaal antilichaam met antiangiogene werking. Het indicatiegebied van het middel breidt zich uit naarmate er meer gegevens uit gerandomiseerd onderzoek beschikbaar komen. De adviezen van de commissie BOM dienen hiervoor te worden gevolgd.

**Colorectale tumoren:** bevacizumab is geïndiceerd als onderdeel van de eerstelijnsbehandeling van het gemetastaseerde colorectaalcarcinoom.

**Borstkanker:** eerstelijnsbehandeling van het gemetastaseerde mammacarcinoom in combinatie met paclitaxel. Dit betreft patiënten bij wie behandeling met een antracycline geen goede optie is.

**Nierkanker:** in de eerstelijnsbehandeling van het gemetastaseerde heldercellig niercelcarcinoom zijn sunitinib of interferon/bevacizumab geïndiceerd (laatst genoemde kan met name overwogen bij die patiënten met alleen longmetastases) bij patiënten met een goede of intermediaire prognose volgens de Motzer-criteria. **Voor gebruik bij het niet-kleincellig longcarcinoom:** bevacizumab heeft alleen meerwaarde in combinatie met carboplatine/paclitaxel bij patiënten met gevorderd niet-planocellulair, niet-kleincellig longcarcinoom in redelijke tot goede conditie.

#### **Cetuximab (Erbix®)**

Cetuximab is effectief bij **planocellulair carcinoom van het hoofd-halsgebied**, in combinatie met radiotherapie. Het is ook effectief in tweede of hogere lijn bij KRAS-genmutatie negatief **colorectaalcarcinoom** (falend op standaardchemotherapie).

#### **Docetaxel (Taxotere®)**

Docetaxel is een breedspectrummedicament met goed gedocumenteerde nuttige activiteit tegen een groot aantal solide tumoren. In feite is het werkingsspectrum zodanig breed, dat een formele beperking van de indicatie niet goed werkbaar is, met uitzondering voor een aantal tumorsoorten dat in de onderstaande lijst is aangegeven. Verder is het werkingsspectrum van docetaxel in zo hoge mate overeenkomstig aan dat van paclitaxel, dat bij alle tumoren waarbij paclitaxel is geïndiceerd docetaxel kan worden gebruikt wanneer bijwerkingen, zoals neurotoxiciteit, paclitaxel minder geschikt maken.

**Borstkanker:** geïndiceerd bij de op genezing gerichte (adjuvante), levensverlengende en palliatieve behandeling. **Colorectale tumoren:** niet geïndiceerd. **Prostaatkanker:** geïndiceerd bij de levensverlengende en palliatieve behandeling. **Overige maag-darmtumoren (anders dan colorectaal):** geïndiceerd bij de levensverlengende en palliatieve behandeling van oesofagus- en maagcarcinoom; soms bij pancreascarcinoom, met name wanneer behandeling met gemcitabine niet geschikt is. **Eierstokkanker:** geïndiceerd op genezing gerichte, levensverlengende en palliatieve behandeling, wanneer er bezwaren zijn tegen het gebruik van paclitaxel. **Overige gynaecologische tumoren (anders dan eierstok):** in sommige gevallen geïndiceerd bij de op genezing gerichte (adjuvante), levensverlengende en palliatieve behandeling, met name wanneer er bezwaren zijn tegen het gebruik van paclitaxel. **Overige urologische tumoren (anders dan prostaat):** niet geïndiceerd bij niercelcarcinoom. **Hoofd-halstumoren:** geïndiceerd bij op genezing gerichte (adjuvante), levensverlengende en palliatieve behandeling. **Adenocarcinoommetastasen van onbekende primaire tumor:** in zeldzame gevallen geïndiceerd. **Wekedelensarcomen:** geïndiceerd met gemcitabine bij leiomyosarcoom en (als single agent) bij angiosarcoom als alternatief voor paclitaxel.

**Zeldzame tumoren** kiemceltumoren: geen (bekende) indicaties; trofoblasttumoren: geen (bekende) indicaties; neuroblastoom: geen (bekende) indicaties; Ewing-/PNET-sarcomen: geen (bekende) indicaties; rhabdomyosarcoom: geen (bekende) indicaties.

#### ***Doxorubicine liposomaal (Caelyx®)***

Dit is een breedspectrumantitumormedicament met een activiteitspatroon dat vergelijkbaar is met dat van andere antracyclines. De speciale formulering maakt het middel echter minder cardiotoxisch en speciaal effectief bij Kaposi-sarcomen. **Borstkanker:** bij indicatie voor een antracycline wanneer adriamycine of epiadriamycine gecontraïndiceerd zijn op grond van cardiale situatie. **Colorectale tumoren:** geen indicatie **Prostaatcancer:** geen indicatie. **Overige maag-darmtumoren (anders dan colorectaal):** geen indicatie **Eierstokkanker:** geïndiceerd in tweede of hogere lijn bij voortgeschreden ziekte. **Overige gynaecologische tumoren (anders dan eierstok):** geen indicatie. **Urologische tumoren:** geen indicatie. **Hoofdhalstumoren:** geen indicatie. **Wekedelensarcomen:** zelden ter vervanging van adriamycine (bij cardiale contra-indicatie). **Zeldzame tumoren:** Kaposi sarcoom, desmoïdtumoren (agressieve fibromatose).

#### ***Gemcitabine (Gemzar®)***

Gemcitabine is een breedspectrummedicament met goed gedocumenteerde activiteit tegen een groot aantal solide tumoren. In feite is het werkingsspectrum zodanig breed, dat toevoeging van meer indicaties in de toekomst waarschijnlijk lijkt. **Borstkanker:** geïndiceerd bij de levensverlengende en palliatieve behandeling, maar alleen binnen de eerste of tweede lijn voor gemetastaseerde ziekte. **Colorectale tumoren:** niet geïndiceerd **Prostaatcancer:** niet geïndiceerd. **Overige maag-darmtumoren (anders dan colorectaal):** geïndiceerd bij palliatieve en adjuvante behandeling van **pancreascarcinoom** en in combinatie met platinum bij het gemetastaseerde **cholangiocarcinoom**. **Eierstokkanker:** geïndiceerd voor op genezing gerichte behandeling in geselecteerde gevallen en geïndiceerd voor levensverlengende en palliatieve behandeling. **Overige gynaecologische tumoren (anders dan eierstok):** geen indicaties. **Urologische tumoren:** urotheelcelcarcinoom. Niet geïndiceerd bij niercelcarcinoom. **Hoofd-halstumoren:** geen indicaties. **Adenocarcinoommetastasen van onbekende primaire tumor:** in zeldzame gevallen geïndiceerd. **Wekedelensarcomen:** geïndiceerd met docetaxel bij leiomyosarcoom. In sommige gevallen heeft gemcitabine nog een nuttig effect in de **salvagebehandeling van kiemceltumoren** en dient daarvoor dus beschikbaar te zijn.

#### ***Irinotecan (Campto®)***

Irinotecan heeft de belangrijkste activiteit bij de levensverlengende en palliatieve behandeling van **colorectale tumoren**. Irinotecan kan zelden ook worden gebruikt bij de palliatie van het **pancreascarcinoom**, met name in situaties waarin wanneer gemcitabine niet geschikt is. Er zijn aanwijzingen dat ook bij andere tumorsoorten soms kortdurende responsen kunnen optreden, maar er is op dit moment onvoldoende bewijs voor werkzaamheid en/of voordelen ten opzichte van andere medicamenten om het medicament hiervoor buiten studieverband in te zetten. Glioblastomen: irinotecan heeft activiteit in de behandeling van het **glioblastoma multiforme**.

**Oxaliplatine (Eloxatin®)** Oxaliplatine is een platinaderivaat dat bijna alleen bij **colorectale tumoren** is geïndiceerd (dat wil zeggen: voordelen biedt boven oudere en goedkopere platinerende medicamenten zoals cisplatine en carboplatine). Voor colorectale tumoren dient oxaliplatine dan ook in de op genezing gerichte (adjuvante), levensverlengende en palliatieve setting beschikbaar te zijn. Bij **oesofagus- en maagcancer** is oxaliplatine even effectief als cisplatine en is soms het aangewezen middel om cisplatine te vervangen. In sommige gevallen heeft oxaliplatine nog een nuttig effect in de **salvage-behandeling van kiemceltumoren** en dient daarvoor dus beschikbaar te zijn.

#### ***Paclitaxel (Taxol®)***

Paclitaxel is een breedspectrummedicament met goed gedocumenteerde activiteit tegen een groot aantal solide tumoren. In feite is het werkingsspectrum zodanig breed, dat een formele beperking van de indicatie niet goed werkbaar is, met uitzondering van een aantal tumorsoorten dat in de onderstaande lijst is aangegeven. In alle gevallen waarin docetaxel de voorkeursbehandeling is, maar niet veilig kan worden gegeven, kan voor paclitaxel worden gekozen. **Borstkanker:** geïndiceerd bij de op genezing gerichte (adjuvante), levensverlengende en palliatieve behandeling. **Colorectale tumoren:** niet geïndiceerd. **Overige maag-darmtumoren (anders dan colorectaal):** levensverlengende en palliatieve behandeling van het oesofagus- en maagcancer.

**Eierstokkanker:** geïndiceerd op genezing gerichte (adjuvante), levensverlengende en palliatieve behandeling. **Overige gynaecologische tumoren (anders dan eierstok):** bij diverse soorten geïndiceerd voor de op genezing gerichte, levensverlengende en palliatieve behandeling. **Prostaatcanker:** niet geïndiceerd. **Overige urologische tumoren (anders dan prostaat):** niet geïndiceerd bij niercelcarcinoom. Geïndiceerd bij levensverlengende en palliatieve behandeling van urotheelcarcinoom. **Hoofd-halstumoren:** soms als substitutie voor docetaxel; zelden bij schildkliertumoren. **Adenocarcinoommetastasen van onbekende primaire tumor:** geïndiceerd voor levensverlengende en palliatieve behandeling. **Wekedelensarcomen:** geïndiceerd bij angiosarcomen. **Zeldzame tumoren:** kiemceltumoren: geïndiceerd voor salvage-behandeling of hoogrisicotumoren; trofoblasttumoren: geïndiceerd in geselecteerde gevallen.

#### ***Palifermine (Kepivance®)***

Geen indicatie (zie echter consensusdocumenten en richtlijnen van de HOVON).

#### ***Panitumumab (Vectibix®)***

Een indicatie is de tweedelijs- of hogere lijs behandeling bij KRAS-genmutatie negatief colorectaalcarcinoom (falend op standaardchemotherapie)

#### ***Pemetrexed (Alimta®)***

Pemetrexed is een antimetabool die bij vele tumoren activiteit heeft. Het is echter niet altijd duidelijk dat deze activiteit groter is dan van andere medicamenten uit de groep van de antifolaten. Pemetrexed is echter het enige medicament dat, met name in combinatie met cisplatine, effectief is bij **mesotheliomen**. Voor de levensverlengende en/of palliatieve behandeling daarvan is het middel dus geïndiceerd. Ook in de tweedelijsbehandeling van het **niet-kleincellig longcarcinoom** in combinatie met een platinaderivaat is het van palliatieve waarde.

#### ***Temsirolimus (Torisel®)***

Prognostisch ongunstig M1 of irresectable **niercelcarcinoom** (3-6 risicofactoren). Met adequate performancestatus. BOM-tekst: 'Temsirolimus heeft meerwaarde bij de behandeling van patiënten met voortgeschreden niercelcarcinoom met een slechte prognose, die nog in een redelijke conditie verkeren (Karnofsky-score > 60).'

#### ***Topotecan (Hycamtin®)***

Topotecan is een topoisomerase-I-remmer die zowel in orale als intraveneuze vorm beschikbaar is. In het algemeen zal voor de orale vorm worden gekozen, maar voor sommige patiënten kan intraveneus de geschiktere toedieningsvorm zijn. Topotecan komt in aanmerking bij platina-refractair **ovariumcarcinoom**, dus in tweede of hogere lijn. Daarnaast is topotecan effectief in combinatie met cisplatin bij stadium IV-B of recurrent **cervixcarcinoom**. Ook moet het beschikbaar zijn voor de behandeling van het **kleincellig longcarcinoom** in tweede of hogere lijn.

#### ***Trabectedine (Yondelis®; ET743)***

Trabectedine is een recentelijk door de EMEA geregistreerd weesgeneesmiddel (dat nog niet op de CTG-lijst dure geneesmiddelen voorkomt) met activiteit onder meer tegen sarcomen. Er zijn gegevens dat het middel actief is bij **myxoïde liposarcomen** (diagnose bevestigd met behulp van cytogenetica). Voor deze tumoren (inoperabel of gemetastaseerd) dient het middel beschikbaar te zijn voor de situatie dat behandeling met adriamycine niet of niet meer mogelijk is.

#### ***Trastuzumab (Herceptin®)***

De enige indicatie voor dit monoklonale antilichaam is vooralsnog **borstkanker**, waarbij amplificatie van het HER2/neu-gen is aangetoond door middel van een *in situ* hybridisatietechniek (zoals CISH of FISH) of met een '3+' positieve uitslag van de immunohistochemische kleuring. Trastuzumab is geïndiceerd in de adjuvante situatie (alleen of in combinatie met chemotherapie) en in de gemetastaseerde situatie (levensverlengend en/of palliatief, in combinatie met chemotherapie en alleen).

#### ***Vinorelbine (Navelbine®)***

Dit is een breedspectrumvinca-alkaloïd met activiteit bij verschillende tumoren. **Borstkanker:** als onderdeel van levensverlengende of palliatieve behandeling, als *single agent* of in combinatie. **Colorectale tumoren:** geen indicatie. **Prostaatcanker:** geen indicatie. **Overige maag-darmtumoren (anders dan colorectaal):** geen indicatie. **Eierstokkanker:** geïndiceerd in tweede of hogere lijn bij

voortgeschreden ziekte. **Overige gynaecologische tumoren (anders dan eierstok):** geen indicatie. **Overige urologische tumoren (anders dan prostaat):** geen indicatie. **Hoofd-halstumoren:** geen indicatie. **Adenocarcinoommetastasen van onbekende primaire tumor:** in sommige gevallen geïndiceerd. **Wekedelensarcomen:** geen indicatie. **Zeldzame tumoren:** kiemceltumoren: geen (bekende) indicaties; trofoblasttumoren: geen (bekende) indicaties; neuroblastoom: geen (bekende) indicaties; Ewing-/PNET-sarcomen: geen (bekende) indicaties; rhabdomyosarcom: geen (bekende) indicaties.

## **EXTRAMURALE MIDDELEN**

### ***Erlotinib (Tarceva®)***

Erlotinib is geïndiceerd bij **NSCLC**, vooral adenocarcinoom, met name bij tumoren met een (vermoede) mutatie in EGFR. Geen indicatie bij tumoren met een bekende activerende KRAS-genmutatie. Ook in eerste lijn bij bovenstaand vermoeden.

### ***Everolimus***

Dit is een orale mTOR-remmer met aangetoond nut na falen van VEGFR-TKI bij gemetastaseerd niercelcarcinoom.

### ***Imatinib (Glivec®)***

Imatinib is de eerste keuze voor de behandeling van een niet-resectabele of gemetastaseerde **GIST**, en voor **andere zeldzame tumoren** met een c-KIT-mutatie of PDGF-R-mutatie (zoals bijvoorbeeld dermatofibrosarcoma protuberans/agressieve fibromatose), Ook als (neo)adjuvante behandeling bij moeilijk resectabele **GIST** en/of een hoogrisico-**GIST** kan het worden gebruikt. Adjuvante behandeling met imatinib bij GIST wordt door het ontbreken van overlevingsvoordeel niet geadviseerd.

### ***Lapatinib (Tyverb®)***

Bij **HER2+-mammacarcinoom** dat niet of niet meer reageert op een trastuzumab-chemotherapiecombinatie, in combinatie met capecitabine.

### ***Nilotinib (Tasigna®)***

Kan worden gebruikt bij imatinib- en suninib-resistente **GIST** (of bij intolerantie voor deze medicamenten).

### ***Sorafenib (Nexavar®)***

Bij voortgeschreden of gemetastaseerd **niercelcarcinoom** met goede of intermediaire prognose (Motzercriteria). Sorafenib is verder actief bij het **hepatocellulaire carcinoom**, en bij het goed gedifferentieerd **schildklier carcinoom** met progressie in de laatste 6 maanden dat niet met radioactief jodium kan worden behandeld.

### ***Sunitinib (Sutent®)***

Geïndiceerd bij voortgeschreden of gemetastaseerd heldercellig **niercelcarcinoom** met goede of intermediaire prognose (Motzer-criteria). Voorts geïndiceerd bij imatinib-resistente **GIST**. Geïndiceerd bij gemetastaseerde paraganglioom.

### ***Temozolomide (Temodal®)***

Wordt, alleen of in combinatie met radiotherapie, gebruikt bij de behandeling van maligne gliomen, waaronder het glioblastoma multiforme.

### ***Topotecan (Hycamtin®)***

Dit medicament is als orale formulering en ook voor intraveneuze toediening beschikbaar. Zie de tekst bij INTRAMURALE MIDDELEN.