

Vraagstelling doelmatigheidstoets bevacizumab (Avastin®) bij gemetastaseerd longcarcinoom

Samenvatting

De Commissie Farmaceutische Hulp heeft de beoordeling van de vraagstelling doelmatigheidstoets vastgesteld voor het geneesmiddel bevacizumab (Avastin®) in vaste combinatie met platinabevattende chemotherapie voor de behandeling van gemetastaseerd longcarcinoom. Hierbij is zij tot de volgende conclusies gekomen.

<i>Vraagstelling doelmatigheid</i>	Wat is de doelmatigheid van bevacizumab, in vaste combinatie met platinabevattende chemotherapie, in de dagelijkse praktijk bij de behandeling van gemetastaseerd longcarcinoom (3 jaar na opname in de beleidsregel).
<i>Patiëntenpopulatie</i>	Volwassen patiënten met gemetastaseerd longcarcinoom, stadium IIIB/IV en een goede conditie (ECOG-PS 0-1) die nog niet eerder met chemotherapie behandeld waren
<i>Vergelijkende behandeling</i>	Platinahoudende chemotherapie.
<i>Effectiviteit</i>	Het aantal gewonnen levensmaanden en -jaren en het aantal gewonnen QALY's.
<i>Kosten</i>	Directe medische kosten.
<i>Incrementele kosteneffectiviteit</i>	Kosteneffectiviteitsanalyse (incrementele kosten per gewonnen per gewonnen levensjaar) en (onder voorbehoud) kostenutiliteitsanalyse (incrementele kosten per gewonnen QALY).
<i>Model</i>	<p>Voor de doelmatigheidsindicatie is geen gebruik gemaakt van een farmaco-economisch berekening op basis van een besliskundig- of Markov model. Alle berekeningen zijn uitgevoerd in een eenvoudige rekenmodel. Voor de bepaling van de doelmatigheid na drie jaar zal gebruik worden gemaakt van een farmaco-economisch rekenmodel met de volgende uitgangspunten:</p> <ul style="list-style-type: none">• Markov of besliskundig model;• drie gezondheidstoestanden, progressief, progressievrij en dood;• analyseperiode is van start behandeling tot overlijden;• indien nodig extrapolatie overlevingsgegevens;• primaire uitkomstparameter is totale overleving, secundaire uitkomstparameter is QALY;• direct medische kosten worden meegenomen;• kostenwaardering op basis van de FE richtlijnen¹ en handleiding voor kostenonderzoek;• discontering afhankelijk van gebruikte analyseperiode;• vergelijkende behandeling is de standaardbehandeling zoals in de CBO richtlijn en het statusonderzoek wordt gevonden;• medische zorgconsumptie wordt bepaald op basis van het statusonderzoek;• nader te bepalen aannames.

<i>Tijdshorizon</i>	Tijdshorizon is gemiddeld 19 maanden, dat is de studieduur van de E4599 registratiestudie.
<i>Doelmatigheidsindicatie</i>	Op basis van de totale behandelkosten en de totale overleving voor de bevacizumab en platinahoudende chemotherapie en platinahoudende chemotherapie alleen uit de E4599 registratiestudie komen de incrementele kosten per gewonnen maand overleving op €5.966 en op €71.602 per gewonnen levensjaar.
<i>Uitkomstenonderzoek</i>	Beschrijving van de te verzamelen gegevens op basis waarvan de doelmatigheid van bevacizumab/platinahoudende chemotherapie wordt geanalyseerd én een uitspraak over de doeltreffende toepassing van bevacizumab/platinahoudende chemotherapie in de dagelijkse praktijk kan worden gedaan.
<i>Gegevensverzameling doelmatigheid</i>	<p>Gegevens zullen via prospectief databaseonderzoek en retrospectief statusonderzoek worden verzameld van met bevacuzimab/platinahoudende chemotherapie en met platinahoudende chemotherapie alleen behandelde patiënten met gemetastaseerde longkanker. Daarnaast zullen gegevens van patiënten uit een tweetal klinische studies (E4599 en BO17704) worden gebruikt om de doelmatigheid na drie jaar mede te bepalen. Tenslotte zullen kwaliteit van leven gegevens, indien mogelijk, via de literatuur worden verzameld. Uit het prospectief databaseonderzoek, retrospectief statusonderzoek en de klinische studies zal informatie worden verzameld over:</p> <ul style="list-style-type: none">• patiëntkenmerken• effectiviteit, met name totale overleving• behandelkenmerken zoals dosis, frequentie en duur van behandeling;• redenen voor staken behandeling;• medische consumptie.
<i>Gegevensverzameling doeltreffende toepassing</i>	<p>De aanvrager zal de doeltreffende toepassing van bevacizumab in de dagelijkse praktijk bestuderen met behulp met het prospectief databaseonderzoek en retrospectief statusonderzoek. Daarbij zullen de volgende gegevens worden verzameld:</p> <ul style="list-style-type: none">• patiëntenkarakteristieken zoals leeftijd, lichaamsgewicht en diagnose;• behandelkenmerken zoals de dosis, frequentie en duur van behandeling.
<i>Duur gegevensverzameling</i>	Gedurende de periode van drie jaar zullen zoveel mogelijk gegevens uit het prospectief databaseonderzoek, retrospectieve statusonderzoek en de twee beschreven klinische studies worden verzameld.
<i>Randvoorwaarden en knelpunten</i>	<ul style="list-style-type: none">• Timing van de analyse van de internationale data.• Participatie van behandelcentra en artsen in de lokale dataverzameling.• Compleet en onderling vergelijkbaar zijn van de verzamelde patiëntenstatussen.

- Mogelijke verschuivingen in behandelstrategieën gedurende de periode van onderzoek door introductie van nieuwe geneesmiddelen of wijzigingen in de vorm van financieringen van deze middelen.
- Onderlinge vergelijkbaarheid van de patiëntenpopulaties.
- Beschikbaar zijn van relevante gegevens over de kwaliteit van leven van deze populatie.
- Mogelijk risico op selectiebias en confounding indien progressievrije overleving wordt vergeleken tussen de met bevacizumab behandelde patiënten (prospectief) en onbehandelde patiënten (retrospectief)

Lopend onderzoek en aanvullende gegevens

De bepaling van de doelmatigheid na drie jaar wordt gebaseerd op het retrospectieve statusonderzoek en twee klinische studies:

- E-4599. Bevacizumab/platinahoudende chemotherapie (carboplatine en paclitaxel) versus platinahoudende chemotherapie;
- BO17704. Bevacizumab/platinahoudende chemotherapie (cisplatina en gemcitabine) versus platinahoudende chemotherapie.

Eindconclusie

De CFH is van oordeel dat de vraagstelling doelmatigheid voor bevacizumab bij gemetastaseerde longkanker nadere uitwerking behoeft op een aantal punten;

- de aanvrager zal een op de indicatie gebaseerde registratie moeten opbouwen waarbij alle patiënten met gemetastaseerde longkanker, die mogelijk met platinahoudende chemotherapie (al dan niet in combinatie met bevacizumab) worden behandeld, worden opgenomen.
- aangezien het gebruik van bevacizumab alleen geïndiceerd is in combinatie met carboplatine zullen in de uitkomstenstudie de verschillende behandel mogelijkheden, zoals de cisplatine combinatie, de carboplatine combinatie en de carboplatine met bevacizumab combinatie, met elkaar moeten worden vergeleken;
- het is van groot belang dat de aanvrager de verzameling en het gebruik van kwaliteit van leven gegevens in het uitkomstenonderzoek in meer detail beschrijft.

1. Inleiding

De NZa heeft het CVZ verzocht advies uit te brengen over de aanvraag voor voorlopige opname in de beleidsregel dure geneesmiddelen van bevacizumab (Avastin®) in vaste combinatie met platinabevattende chemotherapie voor de indicatie gemetastaseerd longcarcinoom. De aanvrager is de NVZ. De toetsing door het CVZ betreft de therapeutische waardebeoordeling, de kostenprognose en de vraagstelling van de doelmatigheidstoets van bevacizumab, conform de richtlijnen voor farmaco-economisch onderzoek.¹⁻³ Het uitgangspunt voor de doelmatigheidstoets vormt de patiëntenpopulatie waarvoor bevacizumab is geregistreerd én waarvoor het CVZ een specifieke therapeutische meerwaarde heeft vastgesteld. De vraagstelling doelmatigheidstoets beschrijft het uitkomstenonderzoek dat uitgevoerd gaat worden om inzicht te krijgen in de doelmatigheid van bevacizumab voor de indicatie gemetastaseerd longcarcinoom in de dagelijkse praktijk. In het uitkomstenonderzoek worden naast gegevens die van belang zijn voor het vaststellen van de doelmatigheid, ook gegevens verzameld waarmee een uitspraak over een doeltreffende toepassing van het middel in Nederland mogelijk is. Naast een beschrijving van de methode en de te verzamelen gegevens worden ook de randvoorwaarden en knelpunten aangegeven.

De CFH heeft de vraagstelling doelmatigheidstoets beoordeeld, aan de hand van de volgende uitgangspunten:

- literatuuronderzoek naar kosteneffectiviteit;
- onderzoeksvraag;
- doelmatigheidsindicatie: patiëntenpopulatie, vergelijkende behandeling, uitkomstmaten effectiviteit en kosten, tijdshorizon, model, incrementele kosteneffectiviteit op t=0 jaar;
- uitkomstenonderzoek: patiëntenpopulatie, vergelijkende behandeling, duur gegevensverzameling, gegevens uitkomstenonderzoek, vaststellen incrementele kosteneffectiviteit op t=3 jaar, doeltreffende toepassing;
- uitvoerbaarheid;
- randvoorwaarden en knelpunten;
- bestaand en lopend onderzoek.

De CFH heeft op basis van de beschikbare informatie vooral aandacht besteed aan de relevantie en haalbaarheid van het onderzoeksvoorstel.

Op basis van de resultaten van het uitkomstenonderzoek zal over ten hoogste 3 jaar een beoordeling van de doelmatigheid plaatsvinden. Deze beoordeling van de doelmatigheid zal samen met de herbeoordeling van de therapeutische waarde en het kostencriterium gebruikt worden om tot een oordeel over de definitieve plaatsing van bevacizumab in de beleidsregel dure geneesmiddelen te komen.

2. Literatuuronderzoek

De aanvrager heeft specifiek literatuuronderzoek ter ondersteuning van het uitkomstenonderzoek van bevacizumab uitgevoerd in PubMed, EuronHEED en een interne Roche zoekmachine (exacte datum van het literatuuronderzoek is onduidelijk). Op basis van de zoektermen 'bevacizumab' en 'non-small cell lung cancer' in combinatie met de zoektermen 'cost-utility', 'cost-effectiveness', 'cost-benefit' en 'treatment costs' werden geen referenties gevonden die betrekking hadden op de indicatie gemetastaseerd longcarcinoom. De CFH heeft op 12 november 2007 een additioneel literatuuronderzoek in PubMed, EMBASE en OHE-HEED/HTA uitgevoerd met zoektermen 'bevacizumab' or 'Avastin' and 'non-small cell lung cancer' in combinatie met de zoektermen 'cost' or 'quality of life' or 'utility' or 'cost-utility', 'cost-effectiveness', 'cost-benefit' en 'treatment costs'. Dit leverde geen additionele resultaten op voor de indicatie gemetastaseerd longcarcinoom.

Conclusie: De aanvrager dient een actueel literatuuronderzoek te presenteren na 3 jaar.

3. Onderzoeksvraag

Het primaire doel van het uitkomstenonderzoek is het antwoord op de vraag of de toepassing van bevacizumab/platinahoudende chemotherapie bij de geregistreerde indicatie in de dagelijkse praktijk doelmatig is; dat wil zeggen dat de investering in bevacizumab/platinahoudende chemotherapie in verhouding staat tot de gezondheidswinst en de eventuele financiële besparingen die het bewerkstelligt. Daarnaast kunnen de gegevens die in het uitkomstenonderzoek verzameld worden ook worden ingezet ten behoeve van een bepaling van de doeltreffende toepassing van bevacizumab/platinahoudende chemotherapie in de dagelijkse praktijk (secundair doel).

Bij de voorlopige opname van bevacizumab in de Beleidsregel Dure geneesmiddelen in de (t=0) dient de aanvrager een vraagstelling doelmatigheidstoets op te stellen. Een onderdeel van deze vraagstelling is de doelmatigheidsindicatie waarin de incrementele kosteneffectiviteit van bevacizumab/platinahoudende chemotherapie in vergelijking met de vergelijkende behandeling wordt geschat. De doelmatigheidsindicatie is veelal gebaseerd op gegevens uit de registratiestudies en Nederlandse kostengegevens. Het vaststellen van een doelmatigheidsindicatie heeft niet als primair doel een bepaling van de doelmatigheid van bevacizumab op t=0 maar het noodzakelijk om vast te stellen welke gegevens in het uitkomstenonderzoek verzameld dienen te worden voor de bepaling van de doelmatigheid op t=3 jaar. Daarbij gaat het met name om gegevens die kritisch zijn voor de vaststelling van de incrementele kosteneffectiviteit. Het tweede onderdeel van de vraagstelling beschrijft vervolgens de opzet van het uitkomstenonderzoek om deze gegevens te verzamelen en te gebruiken om de incrementele kosteneffectiviteit van bevacizumab/platinahoudende chemotherapie in vergelijking tot de standaardtherapie in de dagelijkse praktijk vast te stellen.

De aanvrager heeft zowel de doelmatigheidsindicatie als het uitkomstenonderzoek in de vraagstelling doelmatigheid uitgewerkt. De doelmatigheidsindicatie wordt door de aanvrager geadresseerd in paragraaf 4.5 van de vraagstelling, waarbij een eerste schatting van de incrementele kosteneffectiviteit voor bevacizumab voor de indicatie gemetastaseerd longcarcinoom wordt afgegeven. Daarnaast heeft de aanvrager in de vraagstelling doelmatigheidstoets beschreven hoe de incrementele kosteneffectiviteit van bevacizumab/platinahoudende chemotherapie in vergelijking tot de standaardtherapie in de dagelijkse praktijk zal worden vastgesteld na drie jaar.

Conclusie: De CFH is van oordeel dat de aanvrager voldoende onderscheid heeft gemaakt tussen een doelmatigheidsindicatie en een bepaling van de doelmatigheid na drie jaar.

4. Doelmatigheidsindicatie

De doelmatigheidsindicatie wordt beschreven in paragraaf 4.5 van de vraagstelling doelmatigheidstoets.

4.1. Patiëntenpopulatie

De populatie die gebruikt is voor de doelmatigheidsindicatie is een groep van patiënten met gemetastaseerd longcarcinoom, stadium IIIB/IV en een goede conditie (ECOG-PS 0-1). Deze patiënten zijn niet eerder met chemotherapie behandeld.

4.2. Vergelijkende behandeling

Voor de doelmatigheidsindicatie is bevacizumab/platinahoudende chemotherapie vergeleken met platinahoudende chemotherapie alleen. Daarbij zijn echter twee verschillende schema's van platinahoudende chemotherapie gebruikt:

- voor de bepaling van het verschil in effectiviteit is gebruik gemaakt van de klinische studie met daarin een combinatie van carboplatine en paclitaxel;
- voor de vaststelling van de kostenverschillen is gebruik gemaakt van een combinatie van cisplatine en gemcitabine. Deze combinatie sluit waarschijnlijk het meest aan bij de Nederlandse praktijk.

4.3. Uitkomstmaten – effectiviteit en kosten

Primaire uitkomstmaten genoemd bij de doelmatigheidsindicatie zijn de progressievrije en totale overleving. Deze zijn bepaald op basis van de E4599 klinische studie⁴ en worden uitgedrukt in het aantal progressievrije maanden en maanden totale overleving. Op basis van de verschillen tussen de overleving bij de behandeling met en zonder bevacizumab en de kosten van het geneesmiddelen en de bijbehorende toediening wordt de IKER berekend. Andere medische kosten worden in deze berekening niet meegenomen.

4.4. Tijdshorizon

Voor deze kosteneffectiviteitsanalyse is geen farmaco-economisch rekenmodel gebruikt met een duidelijk gedefinieerde tijdsperiode, maar zijn de incrementele kosten gedurende de behandeling afgezet tegen de gewonnen levensmaanden/jaren. Tijdshorizon is gemiddeld 19 maanden, dat is de gemiddelde follow-up van de E4599 registratiestudie.⁴

4.5. Model

De kosteneffectiviteit zoals wordt berekend in de doelmatigheidsindicatie gaat niet uit van een farmaco-economisch rekenmodel maar wordt bepaald door aantal maanden overleving te vergelijken tussen behandeling met bevacizumab/platinahoudende chemotherapie en platinahoudende chemotherapie alleen.⁴ Vervolgens worden de incrementele kosten voor de behandeling met bevacizumab/platinahoudende chemotherapie in vergelijking met platinahoudende chemotherapie gedeeld door het verschil in maanden overleving tussen bevacizumab/platinahoudende chemotherapie en platinahoudende chemotherapie.

Voor de bepaling van de doelmatigheid na drie jaar geeft de aanvrager aan dat een farmaco-economisch rekenmodel zal worden ontwikkeld met de volgende eigenschappen:

- Markov of beslissingskundig model;
- drie gezondheidstoestanden:
 - progressief;
 - progressievrij;
 - dood;
- analyseperiode is van start behandeling tot moment overlijden;
- indien nodig zullen overlevingsgegevens worden geëxtrapoleerd;
- primaire uitkomstparameter is totale overleving, secundaire uitkomstparameter is QALY;
- ziekenhuisperspectief en/of verzekeringsperspectief, alleen direct medische kosten worden meegenomen;
- kostenwaardering op basis van de FE richtlijnen¹ en handleiding voor kostenonderzoek³;
- discontering afhankelijk van gebruikte analyseperiode;
- vergelijkende behandeling is de standaardbehandeling zoals in de CBO richtlijn en het statusonderzoek wordt gevonden;
- medische zorgconsumptie wordt bepaald op basis van het statusonderzoek;
- nader te bepalen aannames.

4.6. Incrementele kosteneffectiviteit op t=0 jaar

De aanvrager berekent op basis van de beschreven gegevens de incrementele kosten per gewonnen maand overleving. Op basis van de totale behandelkosten en de totale overleving voor de bevacizumab/platinahoudende chemotherapie en platinahoudende chemotherapie alleen komen de incrementele kosten per gewonnen maand overleving op €5.966 en op €71.602 per gewonnen levensjaar.

Conclusie: Hoewel de aanvrager een doelmatigheidsindicatie voor de combinatie van bevacizumab/platinahoudende chemotherapie uitgewerkt heeft, sluit deze doelmatigheidsindicatie niet aan bij de indicatie voor behandeling met bevacizumab zoals door de CFH is bepaald. De CFH geeft aan dat bevacizumab alleen in combinatie met carboplatine/paclitaxel, en niet in een combinatie met cisplatine, kan worden gebruikt bij de eerstelijnsbehandeling van vergevorderde (stadium IIIB/IV), niet als plaveiscelcarcinoom te karakteriseren niet-kleincellige longkanker. Dat betekent dat bij de bepaling van de kosten ook uitgegaan zal moeten worden van behandeling van carboplatine en docetaxel en niet van een combinatie met cisplatine.

5. Uitkomstenonderzoek

De aanvrager wil zowel prospectief databaseonderzoek als retrospectief statusonderzoek uitvoeren waarbij gegevens zullen worden verzameld van met bevacizumab/platinahoudende chemotherapie behandelde patiënten met gemetastaseerde longkanker. Daarnaast geeft de aanvrager aan dat retrospectieve gegevens zullen worden verzameld van met alleen platinahoudende chemotherapie behandelde patiënten met gemetastaseerde longkanker. Tenslotte stelt de aanvrager voor een aantal klinische studies te gebruiken om gegevens te verzamelen om de doelmatigheid na drie jaar te bepalen. Het gaat hierbij om de studies E4599⁴ en BO17704.⁵ Meer details over deze klinische studies zijn vermeld in paragraaf 8.

5.1. Patiëntenpopulatie

De aanvrager geeft aan dat de populatie waarvoor na drie jaar de doelmatigheid wordt bepaald patiënten bevat met gemetastaseerd longcarcinoom die in aanmerking komen voor behandeling met bevacizumab/platinahoudende chemotherapie. Inclusiecriteria zijn:

- patiënten met gemetastaseerd longcarcinoom (stadium IIIB/IV);
- niet eerder medicamenteus behandeld.

5.2. Vergelijkende behandeling

De aanvrager geeft aan dat de patiënten die met platinahoudende chemotherapie worden behandeld als vergelijkende behandeling worden meegenomen. Gegevens over deze patiënten kunnen volgens de aanvrager worden verzameld in retrospectief statusonderzoek en uit de studies E4599⁴ en BO17704.⁵

5.3. Duur gegevensverzameling

De twee studies, E4599⁴ en BO17704⁵, het prospectieve databaseonderzoek en het retrospectieve statusonderzoek zullen binnen de termijn van drie jaar afgerond zijn. Op t=3 jaar zullen volgens de aanvrager voldoende gegevens beschikbaar zijn om de doelmatigheid te kunnen bepalen.

5.4. Gegevens uitkomstenonderzoek

De aanvrager beschrijft in detail de gegevens die verzameld worden in het retrospectieve statusonderzoek en de twee klinische studies om uiteindelijk na drie jaar de doelmatigheid te bepalen. Dat zijn:

- patiëntkenmerken (uit het prospectieve databaseonderzoek en het retrospectief statusonderzoek) zoals:
 - leeftijd;
 - geslacht;
 - lichaamsgewicht
 - diagnose inclusief stadium longkanker en conditie patiënt (ECOG status);
 - datum van overlijden;
 - effectiviteit, vooral totale overleving (uit de klinische studies^{4,5});
 - kwaliteit van leven wordt mogelijk op basis van ziektespecifieke (FACT-L) vragenlijsten bepaald. Deze vragenlijsten kunnen niet direct worden gebruikt om utiliteiten te bepalen. Indien noodzakelijk wil de aanvrager gegevens over utiliteiten op basis van gepubliceerde literatuur verzamelen;
 - behandelkenmerken (uit het prospectieve databaseonderzoek en het retrospectief statusonderzoek) zoals:
 - dosis;
 - frequentie;
 - duur;
 - redenen voor staken behandeling;
 - medische consumptie (uit retrospectief statusonderzoek) zoals:
 - behandeling;
 - aantal poliklinische- en ziekenhuisbezoeken;
 - diagnostische- en laboratoriumtesten en -onderzoeken
- De aanvrager geeft aan dat met name de directe medische kosten zullen worden meegenomen.

5.5. Vaststellingen van de incrementele kosteneffectiviteit op t=3 jaar

De aanvrager geeft aan dat de berekening van de incrementele kosteneffectiviteit na drie jaar zal plaatsvinden op basis van een farmaco-economisch model dat afwijkt van de berekening zoals is gebruikt in de doelmatigheidsindicatie (zie paragraaf 4.5).

5.6. Doeltreffende toepassing van bevacizumab in de dagelijkse praktijk

De gegevensverzameling door middel van het prospectieve databaseonderzoek en het retrospectief statusonderzoek zoals die in paragraaf 5.4 wordt beschreven kan ook worden gebruikt om de doeltreffende toepassing vast te stellen. Het gaat hier met name om:

- patiëntkenmerken;
- behandelkenmerken;
- progressievrije overleving;
- redenen voor staken behandeling.

Zie voor meer detail paragraaf 5.4.

Conclusie: De CFH is van oordeel dat bij de opzet van het uitkomstenonderzoek een aantal punten aandacht behoeven:

- de aanvrager zal een op de indicatie gebaseerde registratie moeten opbouwen waarbij alle patiënten met gemetastaseerde longkanker, die mogelijk met platinahoudende chemotherapie (al dan niet in combinatie met bevacizumab) worden behandeld, worden opgenomen.
- aangezien het gebruik van bevacizumab alleen geïndiceerd is in combinatie met carboplatine zullen in de uitkomstenstudie de verschillende behandel mogelijkheden, zoals de cisplatine combinatie, de carboplatine combinatie en de carboplatine met bevacizumab combinatie, met elkaar moeten worden vergeleken;
- het is van groot belang dat de aanvrager de verzameling en het gebruik van kwaliteit van leven gegevens in het uitkomstenonderzoek in meer detail beschrijft.

6. Uitvoerbaarheid

De aanvrager geeft aan dat de uitvoerbaarheid van de doelmatigheidstoets in de praktijk samenhangt met de uitvoering van lopende en nog op te zetten (inter)nationale studies en bereidheid van artsen om mee te werken aan het nog op te zetten retrospectieve onderzoek.

Conclusie: De CFH is van oordeel dat het uitkomstenonderzoek voor bevacizumab/platinahoudende chemotherapie uitvoerbaar is mits er voldoende deelname is van ziekenhuizen, behandelde artsen, ziekenhuisapothekers en patiënten.

7. Knelpunten en randvoorwaarden

De aanvrager benoemt een zevental randvoorwaarden en knelpunten:

- timing van de analyse van de internationale data;
- participatie van behandelcentra en artsen aan de lokale dataverzameling;
- compleet zijn en onderling vergelijkbaar zijn van de verzamelde patiëntenstatussen;
- mogelijke verschuivingen in behandelstrategieën gedurende de periode van onderzoek door introductie van nieuwe geneesmiddelen of wijzigingen in de vorm van financieringen van deze middelen;
- onderlinge vergelijkbaarheid van de patiëntenpopulaties;
- beschikbaar zijn van relevante gegevens over de kwaliteit van leven van deze populatie;
- mogelijk risico op selectiebias en confounding indien progressievrije overleving wordt vergeleken tussen de met bevacizumab behandelde patiënten (prospectief) en onbehandelde patiënten (retrospectief).

Conclusie: De CFH is van oordeel dat de door de aanvrager geschetste knelpunten en randvoorwaarden relevant zijn voor de beschreven studieopzet.

8. Bestaand en lopend onderzoek

Het onderzoek zoals in de vraagstelling wordt beschreven is gebaseerd op twee klinische studies en prospectief databaseonderzoek en retrospectief statusonderzoek. De twee klinische studies worden in detail besproken in tabel 1.

Tabel 1: Beschrijving van de twee studies waarvan de gegevens worden gebruikt voor de doelmatigheidsbepaling na drie jaar.

Studie	E4599 ⁴	BO17704 ⁵
Totaal aantal patiënten	878	210*
Inclusiecriteria	Stadium IIIB/IV NSCLC ECOG PS 0-1 niet plaveiselcelcarcinoom chemotherapie naïef	Stadium IIIB/IV NSCLC ECOG PS 0-1 niet plaveiselcelcarcinoom chemotherapie naïef
Chemotherapie	carboplatine-paclitaxel	gemcitabine-cisplatina
Maximaal aantal cycli chemotherapie	6	6
Dosering bevacizumab	15 mg/kg iedere 3 weken	7.5 mg/kg of 15 mg/kg iedere 3 weken
Primair eindpunt	Totale overleving	Progressievrije overleving
Secundair eindpunt	Progressievrije overleving Duur van respons Mate van respons	Totale overleving Duur van respons Mate van respons

*op moment van interim analyse

Conclusie: De CFH is van oordeel dat gegevens uit de twee beschreven studies een bijdrage kunnen leveren aan de uiteindelijke berekening van de doelmatigheid na drie jaar. Omdat deze twee studies echter klinische studies zijn is het ook noodzakelijk om gegevens uit de dagelijkse praktijk te verzamelen.

9. Eindconclusie

De CFH is van oordeel dat de vraagstelling doelmatigheid voor bevacizumab bij gemetastaseerde longkanker nadere uitwerking behoeft op een aantal punten;

- de aanvrager zal een op de indicatie gebaseerde registratie moeten opbouwen waarbij alle patiënten met gemetastaseerde longkanker, die mogelijk met platinahoudende chemotherapie (al dan niet in combinatie met bevacizumab) worden behandeld, worden opgenomen.
- aangezien het gebruik van bevacizumab alleen geïndiceerd is in combinatie met carboplatine zullen in de uitkomstenstudie de verschillende behandel mogelijkheden, zoals de cisplatine combinatie, de carboplatine combinatie en de carboplatine met bevacizumab combinatie, met elkaar moeten worden vergeleken;
- het is van groot belang dat de aanvrager de verzameling en gebruik van kwaliteit van leven gegevens in het uitkomstenonderzoek in meer detail beschrijft.

10. Literatuurlijst

1. Richtlijnen voor farmaco-economisch onderzoek, geactualiseerde versie. 1-3-2006. Diemen, College voor Zorgverzekeringen.
2. Kuijpers MR, Toenders WGM. Procedure beoordeling intramurale geneesmiddelen. 06/241. 13-4-2006. Diemen, College voor Zorgverzekeringen.
3. Oostenbrink JB, Koopmanschap MA, Rutten FFH. Handleiding voor kostenonderzoek, methoden en richtlijnpreizen voor economische evaluaties in de gezondheidszorg. 2000. Diemen, College voor Zorgverzekeringen.
4. Sandler A, Gray R, Perry MC, Brahmer J, Schiller JH, Dowlati A et al. Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer. N Engl J Med 2006; 355(24):2542-2550.
5. 1B-tekst bevacizumab. EMEA [2006 Available from: URL:www.emea.eu.int/index/index1.htm

Deze tekst is door de Commissie Farmaceutische Hulp vastgesteld in haar vergadering van 17 december 2007

Farmacotherapeutisch rapport bevacizumab (Avastin®) bij de indicatie niet-kleincellige longkanker

1. Samenvatting

De Commissie Farmaceutische Hulp heeft een farmacotherapeutisch rapport vastgesteld voor het geneesmiddel bevacizumab (Avastin®) bij niet-kleincellige longkanker (NSCLC). In combinatie met chemotherapie op basis van een platinaverbinding is dit geneesmiddel geregistreerd voor de eerstelijns behandeling van niet operatief verwijderbare en/of vergevorderde (stadium IIIB/IV) niet als plaveiselcelcarcinoom te karakteriseren NSCLC (non-plaveiselcelcarcinoom-NSCLC).

De toevoeging van bevacizumab aan de behandeling met zowel carboplatine en paclitaxel als cisplatine en gemcitabine leidt tot een verbetering van het responspercentage. Door bevacizumab (15 mg/kg) met carboplatine/paclitaxel te combineren wordt de mediane algehele overleving met twee maanden verlengd (12,3 vs 10,3; HR: 0,80 [95% BI: 0,69-0,93]). Deze verbetering wordt mogelijk niet bereikt bij vrouwen. Hetzelfde geldt voor patiënten boven de 65 jaar en patiënten bij wie voorafgaand aan de behandeling een sterk gewichtsverlies optrad. Wanneer bevacizumab in een dosering van 7,5 of 15 mg/kg met cisplatine en gemcitabine wordt gecombineerd resulteert de behandeling in een verbetering van de mediane progressievrije overleving ten opzichte van de behandeling met alleen cisplatine/gemcitabine (HR[7,5]: 0,75 [95% BI: 0,62-0,91]; HR[15]: 0,82 [95% BI: 0,68-0,98]). Wat betreft de algehele overleving lijkt op basis van een voorlopige analyse echter alleen de lage dosering effectief te zijn. Het gebruik van bevacizumab in combinatie met een platinadoublet kan leiden tot ernstige neutropenie, febrile neutropenie en infecties. Andere veelvoorkomende ernstige bijwerkingen zijn hypertensie, lusteloosheid, vermoeidheid, braken en misselijkheid. Van de ernstige en soms levensbedreigende bijwerkingen die kenmerkend zijn voor het gebruik van bevacizumab komen bij patiënten met non-plaveiselcelcarcinoom-NSCLC bloedingen relatief vaak voor.

Eindconclusie therapeutische waarde

Bij patiënten met vergevorderd (stadium IIIB/IV) non-plaveiselcelcarcinoom-NSCLC resulteert de toevoeging van bevacizumab (15 mg/kg) aan de behandeling met carboplatine/paclitaxel in een klinisch relevante verlenging van de duur van mediane progressievrije en algehele overleving. Deze behandeling heeft daardoor een therapeutische meerwaarde ten opzichte van de behandeling met alleen carboplatine/paclitaxel. Uit de nog slechts voorlopige resultaten van het onderzoek naar de effectiviteit van bevacizumab in combinatie met cisplatine/gemcitabine kan niet worden geconcludeerd dat deze behandeling effectiever is dan de behandeling met alleen dit platinadoublet. Gevoegd bij de onzekerheid over de optimale dosering heeft de toevoeging van bevacizumab aan dit doublet vooralsnog geen therapeutische meerwaarde.

2. Inleiding

Geneesmiddel	Bevacizumab
Samenstelling	Bevacizumab, concentraat voor oplossing voor intraveneuze infusie (25 mg/ml).
Geregistreerde indicatie	Bevacizumab, toegevoegd aan platina-bevattende chemotherapie, is geïndiceerd voor de eerstelijns behandeling van patiënten met niet-resecteerbaar, gevorderd, gemetastaseerd of gerecidiveerd niet-kleincellige longkanker, anders dan met overheersende plaveiselcel histologie.
Dosering	7,5 of 15 mg/kg lichaamsgewicht éénmaal per drie weken.
Werkingsmechanisme	Bevacizumab is een recombinant gehumaniseerd monoklonaal antilichaam. Bevacizumab bindt aan de vasculaire endotheliale groeifactor (VEGF). Hierdoor wordt de binding van VEGF aan de op het oppervlak van endotheelcellen aanwezige VEGFR-1 (Flt-1) en VEGFR-2 (KDR) receptoren belemmerd. De verminderde activiteit van VEGF belemmert de vorming van bloedvaten in tumoren,

	hetgeen de tumorgroei vertraagt.
Bijzonderheden	<p>In combinatie met intraveneus 5-fluorouracil en folinezuur of intraveneus 5-fluorouracil/folinezuur/irinotecan is bevacizumab in 2005 geregistreerd voor de eerstelijns behandeling van patiënten met gemetastaseerd colon- of rectumcarcinoom. De indicatie is opgenomen in de beleidsregel 'Dure intramurale geneesmiddelen'.</p> <p>In combinatie met paclitaxel is bevacizumab in 2007 geregistreerd voor de eerstelijnsbehandeling van patiënten met gemetastaseerde borstkanker. Het CVZ heeft de NZa inmiddels geadviseerd deze indicatie op te nemen in de beleidsregel 'Dure intramurale geneesmiddelen'.</p> <p>In november 2007 heeft de CHMP positief geadviseerd over de aanvraag tot registratie van bevacizumab in combinatie met alfa-2a interferon bij de behandeling van gevorderd of gemetastaseerd niercelcarcinoom.</p>

Voor uitgebreide informatie omtrent het geneesmiddel wordt verwezen naar de preparaattekst zoals deze zal worden gepubliceerd in het eerstvolgende Farmacotherapeutisch Kompas (zie bijlage 1).

3. Uitgangspunten beoordeling

3.a. Toepassingsgebied

Niet-kleincellige longkanker (non-small cell lung cancer of NSCLC) behoort tot één van de in Nederland meest voorkomende maligne ziekten. Jaarlijks wordt bij meer dan 9.000 patiënten longkanker vastgesteld. In circa 80% van de gevallen gaat het om NSCLC dat vaker bij mannen dan bij vrouwen voorkomt (man-vrouw ratio: 3,5:1). Er zijn vier hoofdvormen: plaveiselcel-, adeno-, grootcellig en gemengd kleincellig carcinoom. Daarnaast zijn er mengvormen. Plaveiselcel- en adenocarcinomen komen het meest voor (ca. 35 resp. 45%). Bij de meeste patiënten (ca. 75%) wordt NSCLC pas gediagnosticeerd als de aandoening al lokaal vergevorderd of gemetastaseerd is. De mediane overleving bij diagnose bedraagt ongeveer acht maanden. Na vijf jaar is nog 13% van alle patiënten in leven. Voor patiënten met vergevorderde NSCLC ligt dit percentage op minder dan 5%. Door de jaren heen zijn deze cijfers maar in beperkte mate verbeterd (CBO Richtlijn NSCLC 2004¹; website VIKC, data 1989-2004²; Socinski et al. 2003³,2007⁴; Cassidy et al. 2006⁵).

In de vroege stadia (I-IIIa) wordt NSCLC voornamelijk behandeld met chirurgie en radiotherapie. Adjuvante chemotherapie bestaande uit een platinaverbinding (cis- of carboplatine) in combinatie met gemcitabine, een taxaan (docetaxel of paclitaxel), of vinorelbine wordt in toenemende mate aan deze behandeling toegevoegd^{1,3-5}.

In het lokaal vergevorderde stadium (IIIB) of bij metastasering (IV) is de behandeling niet meer curatief maar palliatief en gericht op het behoud van de kwaliteit van leven, zo mogelijk onder toepassing van levensverlengende chemotherapie al of niet in combinatie met radiotherapie^{1,3-5}. Behalve van ondersteunende zorg wordt ook hier gebruik gemaakt van chemotherapie met een platinaverbinding (zo mogelijk tenminste 3 of 4 cycli)^{1,3}. Op basis van een verondersteld beter bijwerkingenprofiel worden in de Verenigde Staten vooral carboplatine (1x per 3 weken) in combinatie met paclitaxel, docetaxel en gemcitabine toegepast^{3,4} (Azzoli et al. 2007⁶). In Europa wordt daarentegen meer gebruik gemaakt van cisplatine (1x per 3 weken) in combinatie met gemcitabine, docetaxel of vinorelbine^{1,5}. Met een algehele overlevingsduur van negen tot twaalf maanden is de effectiviteit van deze combinaties min of meer overeenkomstig^{1,3-5} (zie Farmacotherapeutisch rapport vinorelbine, Kompas). Uit een recent uitgevoerde meta-analyse op basis van individuele patiëntgegevens van onderzoeken tot 2004 kwam naar voren dat het behandelresultaat van cisplatincombinaties beter is dan dat van carboplatincombinaties. Dat geldt in het bijzonder bij patiënten met een niet aan plaveiselcelcarcinoom gerelateerde NSCLC. Ook werd duidelijk dat deze combinaties wat betreft bijwerkingen niet toxischer zijn^{1,3-5} (Ardizzoni

et al. 2007⁷; Letters⁸). In dit kader dient te worden opgemerkt dat cisplatine, gemcitabine en vinorelbine nu lager worden gedoseerd dan in de onderzoeken op basis waarvan deze middelen aan het begin van deze eeuw werden geïntroduceerd^{1,3-5}.

Bij patiënten met vergevorderd NSCLC is het resultaat van de ingestelde chemotherapie sterk afhankelijk van de (algemene) conditie en het stadium van de aandoening^{1,3-5}. De belangrijkste voorspellende parameter is de performance score (ECOG/WHO-PS; score van 0 [=niet gehinderd door de ziekte] tot 4 [=zeer slecht]; beste behandelresultaten bij patiënten met PS 0 of 1)^{1,3-5}. Andere voorspellende parameters zijn de leeftijd (resultaat < 65 jr beter dan > 65 jr), het resultaat van de voorgaande behandeling en het gewichtsverlies in de tijd voorafgaande aan de behandeling^{1,3,5}.

3.b. Keuze vergelijkende behandeling

De vergelijkende behandeling bestaat uit chemotherapie op basis van een platinaverbinding: cis- of carboplatine in combinatie met gemcitabine, een taxaan of vinorelbine in een driewekelijkse cyclus. De in Nederland gangbare combinaties zijn die van cisplatine met gemcitabine, docetaxel of vinorelbine of carboplatine met een taxaan of gemcitabine.

3.c. Methodiek van beoordeling

Bij de evaluatie is gebruik gemaakt van het EPAR⁹, de IB tekst¹⁰, en van onderzoeksresultaten die zijn gepubliceerd in peer-reviewed tijdschriften. Ten behoeve van de evaluatie is op 1 november 2007 de literatuur onderzocht (Med-line via PUB-Med, Embase en de Cochrane Library). Zoektermen (alleen of in combinaties): bevacizumab, cisplatin, carboplatin, docetaxel, paclitaxel, gemcitabine, vinorelbine, (squamous/non-squamous/bronchoalveolar) non-small cell lung cancer en NSCLC. Het onderzoek leverde een aantal aanvullende referenties op^{3-7,16-18}.

4. Therapeutische waarde

De therapeutische waarde van de combinaties bevacizumab/carboplatine/paclitaxel en bevacizumab/cisplatine/gemcitabine is beoordeeld op de criteria werkzaamheid, effectiviteit, bijwerkingen, kwaliteit van leven, ervaring, toepasbaarheid en gebruiksgemak. De werkzaamheid van antineoplastische middelen bij de behandeling van solide tumoren wordt doorgaans beoordeeld aan de hand van een viertal uitkomsten (RECIST criteria): complete respons (CR), partiële respons (PR), stabilisatie (SD), en progressie van de ziekte (PD) (Therasse et al. 2000¹¹). Het responspercentage ('overall response rate') is de som van het percentage complete en de partiële respons¹¹. De (mediane) tijd tot progressie en de (mediane) progressievrije overleving gelden als intermediaire parameters voor de effectiviteit. De (mediane) algehele overleving is hiervoor de definitieve maat (CHMP guideline 2005¹²).

De eerste klinisch relevante resultaten met bevacizumab (7,5 of 15 mg/kg, IV, iedere 3 weken) als toegevoegd aan maximaal zes driewekelijkse cycli standaardcombinatie carboplatine (IV, doel AUC van 6,0 mg/ml per min)/paclitaxel (IV, 200 mg/m²) zijn afkomstig van een gerandomiseerd, open fase II onderzoek (Johnson et al. 2004¹³). Hierbij werden 99 patiënten met vergevorderd NSCLC (overwegend stadium IV en ECOG-PS 0 en 1) gerandomiseerd naar respectievelijk een behandeling met de lage (N=32) of de hoge (N=35) dosis bevacizumab/carboplatine/paclitaxel of met alleen carboplatine/paclitaxel (N=32). Bij progressie konden alleen met carboplatine/paclitaxel behandelde patiënten overstappen naar een behandeling met alleen bevacizumab in de hoogste dosering¹³. In vergelijking met alleen carboplatine/paclitaxel werd het beste behandelresultaat verkregen met de hoge dosis bevacizumab bij een mediane toediening van zes cycli carboplatine/paclitaxel. De mediane duur van de overleving bedroeg 17,7 maanden tegen 11,6 maanden voor de lage dosering en 14,9 voor de alleen met carboplatine/paclitaxel behandelde patiënten (incl. cross-over [n=19]). Voor de hoge dosering bevacizumab bedroeg de mediane tijd tot progressie ongeveer zeven maanden, voor de lage dosering iets meer dan vier maanden. Deze laatste periode was niet verschillend van die van de controlebehandeling¹³. Omdat bij de 13 patiënten met een plaveiselcelcarcinoom zich vier gevallen van levensbedreigende pulmonale bloedingen voordeden tegen twee bij de 54 patiënten met adenocarcinomen¹³ (zie ook 4.b.), is bevacizumab daarna alleen bij patiënten met non-plaveiselcelcarcinoom-NSCLC onderzocht^{9,13} (Sandler et al. 2006¹⁴).

De werkzaamheid en effectiviteit van bevacizumab (7,5 en/of 15 mg/kg) in vaste combinatie met driewekelijks toegediend carboplatine/paclitaxel of cisplatine/gemcitabine zijn onderzocht in twee gerandomiseerde open fase III onderzoeken. De afgeronde en gepubliceerde resultaten van het Amerikaanse E4599-onderzoek met de combinatie bevacizumab/carboplatine/paclitaxel¹⁴ vormden de basis van de Europese registratie (in de VS is bevacizumab [15 mg/kg] alleen in combinatie met carboplatine en paclitaxel geregistreerd). Van het grotendeels in Europa uitgevoerde onderzoek met bevacizumab/ cisplatine/gemcitabine (AVAIL/BO17704) zijn alleen nog voorlopige resultaten beschikbaar.

In het E4599-onderzoek werd een behandeling met maximaal zes cycli van de combinatie bevacizumab (15 mg/kg)/carboplatine/paclitaxel (NITT=434) vergeleken met een behandeling met maximaal zes cycli carboplatine/paclitaxel (NITT=444) bij patiënten met niet als plaveiselcelcarcinoom te karakteriseren, gemetastaseerde (ca. 75%) of lokaal gevorderde, niet operatief verwijderbare (ca. 12%) NSCLC. Het betrof patiënten in een nog goede conditie die in deze ziektestadia niet eerder met chemotherapie waren behandeld. Patiënten met metastasen in het centraal zenuwstelsel waren van deelname uitgesloten. De behandeling werd voortgezet tot het optreden van progressie. Wanneer de behandeling met bevacizumab/carboplatine/paclitaxel resulteerde in stabilisatie of verbetering, werd na maximaal zes cycli chemotherapie doorbehandeld met alleen bevacizumab. Stratificatie vond plaats op basis van risicofactoren, zoals conditie, gewichtsverlies voorafgaand aan de behandeling, eerdere behandeling met radiotherapie, ziektestadium, de aanwezigheid van duidelijk aantoonbare ziekteverschijnselen, geslacht, leeftijd (< 65 vs ≥ 65 jr), ras, het aantal plaatsen waarnaar de ziekte was gemetastaseerd (≤ 2 vs > 2), en de plaats van metastasering (longen, lever, skelet, bijnieren)¹⁴. De mediane overlevingsduur was het primaire onderzoekseindpunt. Secundaire eindpunten waren het responspercentage, de duur van de respons en de progressievrije overleving. De gepubliceerde resultaten van het E4599-onderzoek betreffen die van het afgesloten onderzoek¹⁴.

In het dubbelblinde, placebogecontroleerde BO17704-onderzoek werd een behandeling met maximaal zes cycli van de combinatie bevacizumab (7,5 of 15 mg/kg)/cisplatine/gemcitabine (NITT-7,5=345; NITT-15=351) vergeleken met maximaal zes cycli placebo/cisplatine/gemcitabine (NITT=347). Het betrof patiënten met niet-plaveiselcelcarcinoom, gemetastaseerde of lokaal gevorderde en niet operatief verwijderbare NSCLC en een nog goede conditie die in deze ziektestadia niet eerder met chemotherapie waren behandeld. Patiënten met metastasen in het centrale zenuwstelsel waren van deelname uitgesloten. De behandeling werd voortgezet tot het optreden van progressie. Wanneer de behandeling met bevacizumab/cisplatine/gemcitabine resulteerde in stabilisatie of verbetering, werd na maximaal zes cycli chemotherapie met alleen bevacizumab doorbehandeld. De mediane progressievrije overleving was het primaire onderzoekseindpunt. Secundaire eindpunten waren het responspercentage, de (mediane) duur van de respons, de tijd tot het falen van de behandeling en de duur van de overleving. Het EPAR beschrijft de resultaten van een voorlopige analyse waarin ongeveer de helft van het aantal voor de evaluatie van de secundaire onderzoeksparameter noodzakelijke aantal sterfgevallen is opgenomen. Gegevens over afzonderlijke behandelgroepen (stratificatie) zijn niet bekend. Definitieve resultaten zullen naar verwachting in 2008 beschikbaar komen⁹.

4.a. Werkzaamheid

In het E4599-onderzoek bedroeg het mediane aantal combinatiebehandelingen vijf (plus twee cycli met alleen bevacizumab bij met bevacizumab/carboplatine/paclitaxel behandelde patiënten). Bij patiënten bij wie de ziekte vooraf kon worden beoordeeld was het responspercentage van met bevacizumab/carboplatine/paclitaxel behandelde patiënten (29,0%) aanmerkelijk hoger dan van met alleen carboplatine/paclitaxel behandelde patiënten (12,9%; $P < 0,0001$)(Tabel 1)^{9,14}. Over de opbouw van het responspercentage (% CR, PR, SD of PD) zijn geen gegevens gepubliceerd.

In het BO17704-onderzoek bedroeg het responspercentage voor de behandeling met bevacizumab in lage of hoge dosering en cisplatine/gemcitabine respectievelijk 33% (N=323) en 29% (N=332). Voor met placebo/cisplatine/gemcitabine behandelde patiënten (N=324) werd een responspercentage van 20% berekend. In deze groep resulteerde de behandeling alleen in een partiële respons. In de met bevacizumab behandelde groepen kwam het bij respectievelijk drie (1%) en vier patiënten (1%) tot een complete respons. In deze laatste groepen bedroeg de mediane duur van de respons 6,1 maanden. In de controlegroep bedroeg de duur 4,7 maanden¹⁰.

Discussie: de voor de behandeling met respectievelijk carboplatine/paclitaxel (E4599) en cisplatine/gemcitabine (BO17704) gevonden responspercentages zijn uitzonderlijk laag^{2,8}. Hoewel het responspercentage van carboplatine/paclitaxel in het E4599 onderzoek overeenkomt met dat van het door dezelfde onderzoeksgroep uitgevoerde onderzoek (E1594) dat bij de registratie als uitgangspunt en referentie is gebruikt (Schiller et al. 2002¹⁵)^{7,9}, liggen de responspercentages van met vergelijkbare patiëntenpopulaties uitgevoerde fase III onderzoeken juist op het niveau van de percentages die in de E4599 en BO17704 onderzoeken voor de combinatie van bevacizumab met de platinadoubletten zijn gevonden²⁻⁸. Het is niet duidelijk wat de oorzaak van deze verschillen is.

Conclusie: door de toevoeging van bevacizumab aan de behandeling met carboplatine/paclitaxel of cisplatine/gemcitabine neemt de werkzaamheid van deze behandeling toe. De voor de combinaties bevacizumab/carboplatine/paclitaxel en bevacizumab/cisplatine/gemcitabine gevonden responspercentages verschillen echter weinig van de percentages die doorgaans bij vergelijkbare patiëntenpopulaties voor de behandeling met alleen de platinadoubletten worden gevonden.

4.b. Effectiviteit

Met betrekking tot de mediane progressievrije overleving (PFS) en de mediane algehele overleving (OS) zijn de resultaten van de E4599 en BO17704 onderzoeken samengevat in tabel 1.

Tabel 1. Werkzaamheid en effectiviteit van bevacizumab in combinatie met carboplatine/paclitaxel (CARPAC) cisplatine/gemcitabine (CISGEM) op basis van in het EPAR¹⁰ gepubliceerde gegevens.

Onderzoeksparameter	E 4599		BO17704		
	CARPAC	BEV 15/CARPAC	CISGEM	BEV 7,5/ CISGEM	BEV 15/ISGEM
Aantal patiënten (ITT)	444	434	347	345	351
Responspercentage (%) ¹	13 ²	29 ²	20	34	30
PFS HR (95% BI)		0,65 (0,56-0,76) P<0,0001		0,75 (0,62-0,91) P=0,0026	0,82 (0,68-0,98) P=0,0301
PFS duur (maanden - 95% BI)	4,8 ²	6,4 ²	NB	NB	NB
OS HR (95% BI)		0,80 (0,69-0,93)		0,88 ³ (0,68-1,14)	1,02 ³ (0,79-1,31)
OS duur (maanden)	10,3 (9,36-11,73)	12,3 (11,30-13,73)	NB	NB	NB
OS (% overlevenden na 1 jr)	44	51	NB	NB	NB

NB: niet bekend.

¹ berekend over het aantal patiënten met een aantoonbare ziekte (CARPAC: 392; BEV15CARPAC: 381; CISGEM: 324; BEV7,5CISGEM: 323; BEV15CISGEM: 332)⁹.

² Sandler et al (2006)¹⁴ vermeldt voor het ORR: 15% (CARPAC: 59/392) en 35% (BEV15CARPAC: 133/381) en voor de PFS 4,5 (CARPAC) en 6,2 (BEV15CARPAC) maanden (HR 0,66; 95% BI:0,57-0,77).

³ op basis van ongeveer 50% van de het aantal sterfgevallen dat volgens het protocol voor de bepaling van de algehele overleving is vereist⁹.

De door de combinatie bevacizumab/carboplatine/paclitaxel bereikte verbetering van het behandelresultaat werd ook in de sub- en risicogroepen waargenomen^{9,14}. Echter, op basis van een exploratieve analyse leidde bij vrouwen (HR: 0,89; 95% BI: 0,70-1,14), bij patiënten met een leeftijd boven de 65 jaar (HR: 0,98; 95% BI: 0,77-1,25), patiënten met een gewichtsverlies \geq 5% bij aanvang van de behandeling (HR: 0,85; 95% BI: 0,63-1,14), patiënten met metastasen in de bijnier (HR: 0,97; 95% BI: 0,65-1,46) en patiënten met een onduidelijke histologie de behandeling wat betreft de duur van de overleving niet tot een beter behandelresultaat¹⁴. Van het BO17704 onderzoek is nog geen subgroepenanalyse beschikbaar.

Conclusie: bij niet eerder behandelde patiënten met vergevorderde, non-plaveiselcelcarcinoom-NSCLC was voor de combinatie bevacizumab (15 mg/kg)/carboplatine/paclitaxel zowel de mediane progressievrije overleving als de mediane algehele overleving ongeveer twee maanden langer dan bij alleen met de carboplatine/paclitaxel behandelde patiënten. Het resultaat van het E4599-onderzoek is slechts gedeeltelijk in overeenstemming met dat van het BO17704-onderzoek. Ondanks de voor beide doseringen duidelijk hogere responspercentages was op basis van een voorlopige analyse in dit onderzoek alleen de combinatiebehandeling met de lage dosering bevacizumab (7,5mg/kg) effectiever dan de behandeling met alleen cisplatine/gemcitabine. Het is

daarom niet duidelijk met welke dosering bevacizumab het beste behandelresultaat kan worden verkregen en in hoeverre de keuze van het platinadoublet bepalend is voor de uitkomst van de behandeling.

Discussie: in zowel het E4599 en het BO17704 onderzoek is na het afsluiten van de behandeling met het platinadoublet tot progressie doorbehandeld met alleen bevacizumab (mediane duur: 2 cycli). Door de opzet van de onderzoeken is niet duidelijk of de onderhoudsbehandeling met alleen bevacizumab een specifieke toegevoegde waarde heeft ten opzichte van de gecombineerde behandeling met bevacizumab en het platinadoublet

Ongeacht het type NSCLC is bij metastasering een behandeling met cisplatine of carboplatine in combinatie met gemcitabine, een taxaan of vinorelbine (doublettherapie) de meest effectieve behandeling van deze aandoening gebleken^{2,6}. Het in het E4599 onderzoek met carboplatine/paclitaxel bij patiënten met overwegend adenocarcinomen behaalde resultaat is in overeenstemming met resultaten die zijn verkregen in onderzoeken waarin zowel grote groepen patiënten met adeno- als met plaveiselcelcarcinomen deelnamen^{2,7,15}. In vergelijking met de resultaten van de meeste met carboplatine/paclitaxel uitgevoerde onderzoeken was de combinatie bevacizumab/carboplatine/paclitaxel effectiever^{2,7,15}. Slechts in één onderzoek met carboplatine/paclitaxel (Ohe et al. 2007¹⁵) was de duur van de mediane algehele overleving, 12,3 maanden, gelijk aan die van de combinatie bevacizumab/carboplatine/paclitaxel.

Op basis van de resultaten van het bij de registratie in de EU gebruikte referentieonderzoek¹⁵ waarin geen verschil in effectiviteit tussen carboplatine- en cisplatinedoubletten werd gevonden, en de overeenkomst tussen de voor de beide bevacizumabcombinaties gevonden hazard ratio's van de progressievrije overleving (van BO17704 is de duur van de PFS niet in het EPAR vermeld), is geconcludeerd dat de keuze van de platinaverbinding niet bepalend is voor het behandelresultaat⁹. Deze conclusie is opmerkelijk omdat uit twee andere min of meer gelijktijdig gepubliceerde grote, direct vergelijkende onderzoeken naar voren kwam dat cisplatinedoubletten effectiever waren dan carboplatinedoubletten (Rosell et al. 2002¹⁷; Fossella et al. 2003¹⁸)⁸. In het bijzonder voor patiënten met adenocarcinomen werd dit verschil in effectiviteit recentelijk bevestigd door de uitkomst van een op basis van patiëntengegevens uitgevoerde meta-analyse van onderzoeken waarin de carbo- en cisplatinecombinaties direct met elkaar werden vergeleken^{5,6}. Ook in het reeds genoemde onderzoek van Ohe et al. (2007)¹⁶ was cisplatine/gemcitabine effectiever dan carboplatine/paclitaxel. Er is daarom een gereede kans dat ondanks het gunstige behandelresultaat van de combinatie bevacizumab/carboplatine/paclitaxel, dit resultaat niet beter zal zijn aan dat van de combinatie cisplatine/gemcitabine al of niet in combinatie met bevacizumab.

Een opvallende uitkomst van de exploratieve subgroepenanalyse van het E4599-onderzoek¹⁴ is dat bij omvangrijke maar elkaar overlappende patiëntengroepen, namelijk vrouwen (ca. 50% van de studiepopulatie) en patiënten met een leeftijd boven de 65 jaar (ca. 40% van de studiepopulatie) de behandeling met bevacizumab/carboplatine/paclitaxel niet effectiever was dan de behandeling met alleen carboplatine/paclitaxel. Wat betreft het behandelresultaat bij vrouwen is de oorzaak hiervan niet duidelijk. Als zodanig zijn er voor het gebruik van platinadoubletten geen verschillen in effectiviteit gevonden tussen mannen en vrouwen en tussen de histologisch verschillende typen NSCLC^{2,5}. Van oudere patiënten (> 65 jr) en patiënten met een minder goede conditie (ECOG-PS: 2) is algemeen bekend dat deze vaak minder goed reageren op de behandeling met een platinadoublet^{2,7}. In overeenstemming met een iets minder goed behandelresultaat bij patiënten met iets minder goede conditie (ECOG-PS: 1)¹⁴, een bij aanvang van de behandeling duidelijk waarneembare ziekte en een (meervoudige) metastasering (stadium IV; > 2 metastasen)¹⁴ lijkt de combinatie bevacizumab/carboplatine/paclitaxel ook niet effectief te zijn bij patiënten met aanzienlijk gewichtsverlies in de periode voor het starten van de behandeling¹⁴.

Eindconclusie: bij patiënten met non-plaveiselcelcarcinoom-NSCLC leidt het toevoegen van bevacizumab aan de behandeling met carboplatine/paclitaxel tot een statistisch significante en klinisch relevante verlenging van de duur van de algehele overleving. Deze verbetering wordt mogelijk niet bereikt bij vrouwen. Ook bij patiënten boven de 65 jaar en een sterk gewichtsverlies voorafgaand aan de behandeling lijkt de behandeling niet effectief te zijn. Ondanks het gunstige effect op de progressievrije overleving, is niet duidelijk is of bevacizumab uiteindelijk effectief is als dit middel in combinatie met cisplatine/gemcitabine wordt gebruikt en hoe het behandelresultaat van deze combinatie zich verhoudt tot dat van de combinatie bevacizumab/ carboplatine/paclitaxel. Ook is niet duidelijk wat de optimale dosering van bevacizumab is: in combinatie met

cisplatine/gemcitabine lijkt een dosis van 7,5 mg/kg vooralsnog effectiever te zijn dan een dosis van 15 mg/kg. Tenslotte is niet onderzocht of het voortzetten van de behandeling met bevacizumab na het staken van de chemotherapie zinvol is.

4.c. Bijwerkingen

De rapportage en evaluatie van bijwerkingen heeft alleen betrekking op de ernstige (niet-hematologische bijwerkingen) en zeer ernstige (hematologische) bijwerkingen^{9,14}. Doordat in de verschillende onderzoeken bijwerkingen op een niet-eenduidige wijze zijn geregistreerd en gepubliceerde gegevens van het BO17704-onderzoek ontbreken, beperkt de bespreking van de bijwerkingen zich tot de in het EPAR gepresenteerde data⁹.

In alle patiëntengroepen kwam het naar verhouding vaak ($\geq 5\%$) tot vermoeidheid, braken en misselijkheid^{9,14}. Kortademigheid en perifere sensorische neuropathie (paclitaxel)¹⁹ kwamen vooral bij met carboplatine/paclitaxel behandelde patiënten voor. Lusteloosheid, trombocytopenie en anemie daarentegen vooral bij met cisplatine/gemcitabine behandelde patiënten^{9,10,14}.

Ten opzichte van de behandeling met carboplatine/paclitaxel of cisplatine/gemcitabine leidde het toevoegen van bevacizumab aan de behandeling tot een sterke toename van het aantal patiënten met een neutropenie, febriële neutropenie al en/of infecties. Andere veelvoorkomende ($\geq 5\%$), specifiek aan bevacizumab toe te schrijven bijwerkingen waren het optreden van hypertensie, misselijkheid braken en vermoeidheid. Bijwerkingen die relatief vaak ($\geq 2\%$) bij met bevacizumab/carboplatine/paclitaxel behandelde patiënten werden waargenomen waren febriële neutropenie, infecties, hyponatriëmie en proteïnurie^{9,14}. Bij met cisplatine/gemcitabine behandelde patiënten leidde het gebruik van bevacizumab vooral tot trombocytopenie, braken en neusbloedingen⁹. Hypertensie en proteïnurie zijn ook vaak waargenomen bij patiënten met andere maligne aandoeningen die met bevacizumab werden behandeld^{9,10}.

Hoewel veel minder vaak voorkomend dan bij patiënten met plaveiselcarcinoom^{9,13}, leidde het gebruik van bevacizumab ook bij patiënten met non-plaveiselcarcinoom-NSCLC tot meer ernstige en soms fatale bloedingen (i.h.b. van longweefsel) dan bij alleen met chemotherapie behandelde patiënten (4-4,5 vs 2%)^{9,13,14}. In vergelijking met onderzoeken voor andere indicaties van bevacizumab (borstkanker/colorectale kanker) was bij patiënten met longkanker de incidentie van zowel arteriële als veneuze ernstige trombo-embolische voorvallen daarentegen niet of slechts in geringe mate verhoogd^{9,10}. Dit geldt ook voor het optreden van maag-darmperforaties en congestief hartfalen⁹.

Conclusie: het gebruik van bevacizumab in combinatie met een platinadoublet leidt vooral tot het ontstaan van een vaak ernstige neutropenie, febriële neutropenie en infecties. Andere veelvoorkomende ernstige bijwerkingen zijn hypertensie, lusteloosheid, vermoeidheid, braken en misselijkheid. Bij met paclitaxel behandelde patiënten komt perifere sensorische neuropathie ook relatief vaak voor. Van de zeer ernstige en soms levensbedreigende bijwerkingen die kenmerkend zijn voor het gebruik van bevacizumab komen bij patiënten met non-plaveiselcelcarcinoom NSCLC alleen bloedingen relatief vaak voor.

4.d. Kwaliteit van leven

Er is geen onderzoek gedaan naar de invloed van behandeling met bevacizumab in combinatie met carboplatine/paclitaxel of cisplatine/gemcitabine op de kwaliteit van leven van patiënten met vergevorderde longkanker.

4.e. Ervaring

Wereldwijd zijn sinds de registratie van bevacizumab voor de behandeling van gemetastaseerde colorectale kanker en borstkanker enige tienduizenden patiënten behandeld. In studieverband zijn enige honderden patiënten met onder meer NSCLC, niercelcarcinoom, ovariumcarcinoom en pancreas- en prostaatcarcinoom behandeld. Met bevacizumab is voldoende ervaring opgedaan.

4.f. Toepasbaarheid

Conform de indicatie mag bevacizumab niet worden gebruikt bij patiënten met plaveiselcelcarcinoom-NSCLC. Bevacizumab mag niet gebruikt worden vóór operaties of 28 dagen na ingrijpende operaties of in het geval dat operatiewonden niet volledig zijn genezen. Bevacizumab mag evenmin worden gebruikt bij patiënten met niet behandelde metastasen in het

centrale zenuwstelsel. Bij patiënten met een voorgeschiedenis van arteriële trombo-embolie of die ouder zijn dan 65 jaar is het risico op het ontstaan van een arterieel trombo-embolisch voorval verhoogd. Het gebruik van bevacizumab is niet onderzocht bij kinderen en adolescenten^{9,10}.

Conclusie: bevacizumab mag niet worden gebruikt bij patiënten met niet-behandelde metastasen in het centrale zenuwstelsel of vóór en na operaties of wanneer operatiewonden niet volledig zijn genezen. Bij ouderen verhoogt het gebruik van bevacizumab het risico op het ontstaan van een arterieel trombo-embolisch voorval.

4.g. Gebruiksgemak

Bevacizumab in combinatie met carboplatine/paclitaxel of cisplatine/gemcitabine wordt toegediend als intraveneuze infusie.

5. Overige overwegingen

5.a. Kosten

Per cyclus van drie weken wordt 15 mg/kg bevacizumab gebruikt. Voor een patiënt met een gewicht van 70 kg is per toediening 1.050 mg bevacizumab nodig. Uitgaande van het gebruik van twee flacons van 400 mg en drie van 100 mg bedragen de kosten van bevacizumab 2×1.350 plus $3 \times 371,25 = 3.813,75$ euro per cyclus. Indien de aanbevolen zes cycli worden toegediend bedragen de kosten 22.882,50 euro (AIP excl. BTW). Indien 7,5 mg/kg wordt toegediend bedragen de kosten 12.555 euro. Voor de behandeling dienen de kosten van bevacizumab bij die van de chemotherapie te worden opgeteld. Bijkomende kosten ontstaan wanneer na de aanbevolen zes cycli in combinatie met chemotherapie tot progressie met alleen bevacizumab wordt doorbehandeld.

6. Door de fabrikant aangegeven waarde van bevacizumab

6.a. Claim van de fabrikant

Bevacizumab in combinatie met platinabevattende chemotherapie dient te worden gebruikt als eerstelijnsbehandeling van niet chirurgisch verwijderbare en/of vergevorderde (stadium IIIB/IV) non-plaveiselcelcarcinoom-NSCLC.

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

Bij patiënten met vergevorderd non-plaveiselcelcarcinoom-NSCLC leidt het toevoegen van bevacizumab (15 mg/kg) aan de behandeling met carboplatine/paclitaxel tot een statistisch significante en klinisch relevante verlenging van de duur van de algehele overleving. Deze verbetering wordt mogelijk niet bereikt bij vrouwen. Ook bij patiënten boven de 65 jaar en met een sterk gewichtsverlies voorafgaand aan de behandeling lijkt het resultaat niet beter dan van de controlebehandeling te zijn. Het is daarentegen niet duidelijk of de behandeling met bevacizumab in combinatie met cisplatine/gemcitabine effectiever is dan die met alleen cisplatine/gemcitabine. Over de optimale dosering van bevacizumab bestaat eveneens onduidelijkheid: in combinatie met cisplatine/gemcitabine lijkt een dosis van 7,5 mg/kg vooralsnog effectiever te zijn dan een dosis van 15 mg/kg. Niet is onderzocht of het voortzetten van de behandeling met bevacizumab na het staken van de chemotherapie met een platinaverbinding zinvol is. Het gebruik van bevacizumab kan leiden tot het optreden van ernstige en soms ook levensbedreigende bijwerkingen. Doordat bij sommige patiëntengroepen de toevoeging van bevacizumab aan de combinatie carboplatine/paclitaxel niet of slechts in geringe mate effectief lijkt te zijn, dient het risico op het ontstaan van deze bijwerkingen nadrukkelijk te worden afgewogen tegen de mogelijk te bereiken verbetering van het behandelresultaat.

7. CFH-advies

Bevacizumab in combinatie met carboplatine/paclitaxel kan worden gebruikt bij de eerstelijnsbehandeling van vergevorderde (stadium IIIB/IV), niet als plaveiselcelcarcinoom te karakteriseren niet-kleincellige longkanker.

8. Literatuur

1. Databank VIKC, www.ikcnet.nl, september 2007.
2. Richtlijn CBO/VIKC. Niet kleincellig longcarcinoom: stadiëring en behandeling. CBO en VIKC, Utrecht 2004 (www.cbo.nl of www.ikc.nl).
3. Socinski MA, Morris DE, Masters GA, et al. Chemotherapeutic management of stage IV non-small cell lung cancer. Chest 2003; 123: 226S-243S.
4. Socinski MA, Crowell R, Hensing TE, Treatment of non-small cell lung cancer, stage IV. Chest 2007; 132:277S-289S).
5. Cassidy J, Bissett D, Spence RAJ, Payne M. Thoracic cancer. Oxford Handbook of Oncology. Second edition. Oxford University Press. Oxford (UK) 2006, pp 191-228.
6. Azzoli CG, Kris MG, Pfister DG. Cisplatin versus carboplatin for patients with metastatic non-small cell lung cancer - an old rivalry renewed. J Natl Cancer Inst 2007; 99:828-829 (editorial to ref. 6).
7. Ardzizoni A, Boni L, Tiseo M, et al. Cisplatin- versus carboplatin-based chemotherapy in first-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer : an individual patient data meta-analysis. J Natl Cancer Inst 2007; 99:847-857.
8. Letters to the editor on the subject of bevacizumab for non-small-cell lung cancer (Sandler et al. 2006; ref 7). N Engl J Med 2007; 356:1373-1375.
9. EPAR bevacizumab (Avastin®)(rev. 6 [12-10-2007]). EMEA, London (www.emea.eu.int/index/indexh1.htm).
10. 1B-tekst bevacizumab (Avastin®) EMEA, London (rev. 6[12-10-2007])(www.emea.eu.int/index/indexh1.htm).
11. Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. J Natl Cancer Inst 2000; 92:205-216.
12. CHMP/EWP. Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man (14-12-2005). EMEA, London, 2006 (www.emea.eu.int/index/indexh1.htm).
13. Johnson DH, Fehrenbacher L, Novotny WF, et al. Randomised phase II trial comparing bevacizumab plus carboplatin and paclitaxel with carboplatin and paclitaxel alone in previously untreated locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol 2004; 22:2184-2191.
14. Sandler a, Gray R, Perry MC, et al. Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small cell lung cancer. N Engl J Med 2006; 355:2542-2550 (corr. 2007; 356:318).
15. Schiller JH, Harrington D, Belani CP, et al. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer. N Engl J Med 2002; 346:92-98.
16. Ohe Y, Ohashi Y, Kubota K, et al. Randomized phase III study of cisplatin plus irinotecan versus carboplatin plus paclitaxel, cisplatin plus gemcitabine and cisplatin plus vinorelbine for advanced non-small-cell lung cancer: four arm cooperative study in Japan. Ann Oncol 2007; 18:317-323.
17. Rosell R, Gatzemeier U, Betticher DC, et al. Phase III randomised trial comparing paclitaxel/carboplatin with paclitaxel/cisplatin in patients with advanced non-small-cell lung cancer: a cooperative trial. Ann Oncol 2002; 13:1539-1549.
18. Fossella F, Pereira JR, Von Pawel J, et al. Randomized, multinational, phase II study of docetaxel plus platinum combinations versus vinorelbine plus cisplatin for advanced non-small-cell lung cancer: the TAX 326 study group. J Clin Oncol 2003; 21:3016-3024.
19. 1B-tekst paclitaxel (Taxol®, Paxene®). CBG, Den Haag, 2006 (www.cbg-med.nl).

Deze tekst is door de Commissie Farmaceutische Hulp vastgesteld in haar vergadering van 17 december 2007.

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

Kostenprognose van opname van bevacizumab (Avastin®) in combinatie met platinahoudende chemotherapie voor gemetastaseerd longcarcinoom in de beleidsregel dure geneesmiddelen

1. Inleiding

De NZA heeft het CVZ verzocht om advies uit brengen over de geprognoseerde kosten voor bevacizumab (Avastin®) in vaste combinatie met platinahoudende chemotherapie voor de behandeling van patiënten met gemetastaseerd longcarcinoom in de periode tussen 2007 en 2009. Dit gebeurt in het kader van de toetsing van het in de Beleidsregel dure geneesmiddelen vastgelegde kostencriterium. Deze toetsing vormt samen met de therapeutische waardebeoordeling en de vraagstelling doelmatigheidstoets de basis voor het besluit over de voorlopige opname van een geneesmiddel in de beleidsregel dure geneesmiddelen. Hierbij wordt uitgegaan van het verwachte gebruik met als uitgangspunt de patiëntendoelgroep waarvoor het CVZ heeft aangegeven dat het middel gezien het belang van de volksgezondheid in de beleidsregel moet worden opgenomen. Het eventuele gebruik buiten deze indicatie wordt niet in deze kostenprognose meegenomen omdat dit voor de opname in de beleidsregel niet relevant is.

Een schatting van de totale kosten van het gebruik van een intramuraal geneesmiddel ten behoeve van de opname in de beleidsregel dure geneesmiddelen wordt gemaakt op basis van de volgende determinanten:

- de indicatie waarvoor het CVZ een specifieke therapeutische meerwaarde heeft vastgesteld
- het aantal patiënten met deze indicatie
- de dosering van het geneesmiddel
- de duur van de behandeling
- de prijs van het geneesmiddel
- de wijze waarop het geneesmiddel wordt gefinancierd

Bevacizumab in vaste combinatie met platinahoudende chemotherapie is geregistreerd voor de behandeling van gemetastaseerd longcarcinoom. Op basis van de beschikbare data claimt de aanvrager dat deze combinatie in vergelijking met platinahoudende chemotherapie de totale overleving met 2 maanden verlengt en de response verhoogt van 15% naar 35%.^{1,2}

2. Uitgangspunten

2.1 Indicatie

Bevacizumab in combinatie met carboplatine/paclitaxel kan worden gebruikt bij de eerstelijnsbehandeling van vergevorderde (stadium IIIB/IV), niet als plaveiselcelcarcinoom te karakteriseren niet-kleincellige longkanker.

2.2 Aantal patiënten

Op basis van gegevens van het RIVM (www.rivm.nl) schat de aanvrager dat elk jaar gemiddeld 9,000 patiënten met longkanker worden gediagnosticeerd (www.ikcnet.nl, 2003). Van deze populatie heeft 80% niet kleincellig longcarcinoom heeft (7,200 patiënten). Volgens de schatting van de aanvrager wordt ongeveer 70% van deze patiënten ontdekt in stadium IIIB/IV (5,040 patiënten). Van de overige patiënten schat de aanvrager dat 75% van de adjuvante behandelde patiënten een recidief zal ontwikkelen (www.ikcnet.nl, 1620 patiënten). Dat betekent dat er per jaar in totaal 6,660 patiënten in aanmerking komen voor behandeling. Van deze 6,660 patiënten wordt daadwerkelijk 40% behandeld (2664 patiënten). 70% van deze patiëntengroep (www.ikcnet.nl) heeft een niet-plaveiselcelcarcinoom (1,732 patiënten); de aanvrager schat dat vanwege de mogelijke contra-indicaties zoals hersenmetastasen (25%)³ en/of hemoptoe (20%)³ ongeveer 1,040 patiënten worden behandeld. Dit aantal patiënten kan zowel met de combinatie van cisplatine/gemcitabine als met de combinatie van carboplatine/docetaxel worden behandeld. De NVALT geeft aan in zijn commentaar op het concept farmacotherapeutisch rapport dat een combinatie met cisplatine in de meeste gevallen de voorkeur heeft; om die reden maakt de CFH een conservatieve schatting dat 20% van deze patiënten met carboplatine zullen worden behandeld (208 patiënten).

Dosering en duur van het gebruik

Bevacizumab wordt gegeven in een dosering van 7.5 of 15 mg/kg eens per drie weken. Gezien de bewijsvoering in het E4599¹ onderzoek kan worden uitgegaan van de dosering van 15 mg/kg, voor het bepalen van een mogelijke ondergrens wordt ook de 7.5 mg/kg dosering meegenomen. Uitgaande van een gemiddeld lichaamsgewicht van 70 kg is dit 525 (7.5 mg/kg) of 1050 mg (15 mg/kg) per toediening. Aangezien bevacizumab beschikbaar is in flacons van 400 en 100 mg en deze flacons geopend maximaal 24 uur bewaard kunnen worden zal voor een gemiddelde patiënt die 15 mg/kg krijgt 2 flacons van 400 mg en 2 flacons van 100 mg worden gebruikt. Voor een gemiddelde patiënt die 7.5 mg/kg krijgt wordt 1 flacon van 400 mg en 2 flacons van 100 mg gebruikt. De kosten van de flacons zijn €371.25 voor 100 mg en €1,350 voor 400 mg. De aanvrager geeft aan dat de patiënten in de registratiestudie E4955 studie gemiddeld 6 behandelingen kregen.

Kosten

Bevacizumab (15 mg/kg) kost per behandeling $2 * €1350 + 3 * €371,25 = €3,814$. Een behandelkuur van 6 behandelingen kost per gemiddelde patiënt €22,883. Bevacizumab (7.5 mg/kg) kost per behandeling $1 * €1350 + 2 * €371,25 = €2,093$. Een behandelkuur van 6 behandelingen kost per gemiddelde patiënt €12,555.

3. Kostenprognose

Naar schatting komen er per jaar 208 patiënten in aanmerking voor behandeling met bevacizumab. Gebruik van bevacizumab voor deze indicatie kost dus in totaal ongeveer tussen de €2.6 en €4.8 miljoen per jaar. De geprognosticeerde kosten van bevacizumab voldoen hiermee aan het in de beleidsregel dure geneesmiddelen gestelde kostencriterium van 0.5% van de kosten van het totale intramurale geneesmiddelenbudget.

4. Referenties

1. Sandler A, Gray R, Perry MC, Brahmer J, Schiller JH, Dowlati A et al. Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer. N Engl J Med 2006; 355(24):2542-2550.
2. 1B-tekst bevacizumab. EMEA [2006 Available from: URL:www.emea.eu.int/index/index1.htm
3. Diagnosis and treatment of lung cancer. An evidence-based guide for the practicing clinician. Eds: Detterback,F.C.; Rivera,M.P.; Socinski,M.A.; Rosenman,J.G.; Saunders,W.B. Philadelphia, USA: 2001.

Deze tekst is door de Commissie Farmaceutische Hulp vastgesteld in haar vergadering van 17 december 2007