

Nederlandse Zorgautoriteit
Mevr. Drs. C.C. van Beek, voorzitter a.i.
Postbus 3017
3502 GA Utrecht

Uw brief van

Uw kenmerk

Datum
24 juli 2009

Ons kenmerk
PAK/29077916

Behandeld door
M. van der Graaff

Doorkiesnummer
(020) 797 8892

Onderwerp
Pemetrexed (Alimta®) bij eerstelijnsbehandeling NSCLC

Geachte mevrouw Van Beek,

Het College voor zorgverzekeringen (CVZ) heeft de adviesaanvraag inzake pemetrexed (Alimta®) afgerond. De aanvraag heeft ons bereikt via een brief van de Nederlandse Vereniging van Ziekenhuizen (NVZ) gedateerd 14 juli 2008. De Commissie Farmaceutische Hulp (CFH) heeft gerapporteerd over de therapeutische waarde, de kostenprognose en de vraagstelling doelmatigheidstoets van pemetrexed (Alimta®). Deze rapporten zijn bijgevoegd.

Pemetrexed wordt gebruikt bij de behandeling van een specifieke vorm van longkanker, nl. 'non-small cell lung carcinoma' (NSCLC), anders dan overwegend plaveiselcelhistologie.

De CFH heeft geconcludeerd (en deze visie is op alle essentiële punten bevestigd door een externe deskundige namens de Nederlandse Vereniging van Artsen voor Longziekten en Tuberculose (NVALT)) dat pemetrexed, in vaste combinatie met cisplatine, een therapeutische meerwaarde heeft als eerstelijnsbehandeling van vergevorderd, niet als plaveiselcelcarcinoom te karakteriseren, NSCLC.

De CFH is van oordeel dat de vraagstelling doelmatigheid voor pemetrexed in combinatie met cisplatine voor de eerstelijns behandeling van patiënten met gevorderd niet-plaveiselcel NSCLC voldoende is uitgewerkt. Wel heeft de CFH nog een aantal punten aangegeven die extra aandacht van de fabrikant behoeven.

Naar schatting komen er per jaar minimaal 1.386 en maximaal 1.732 patiënten in aanmerking voor behandeling met pemetrexed. Gebruik van pemetrexed voor deze indicatie kost dus in totaal ongeveer tussen de €19.2 en €24.0 miljoen per jaar. De geprognosticeerde kosten van pemetrexed voldoen hiermee aan het in de beleidsregel dure geneesmiddelen gestelde kostencriterium.

2/PAK/29077916

Het CVZ adviseert u dan ook om pemetrexed in combinatie met cisplatine voor de eerstelijnsbehandeling van lokaal gevorderd of gemetastaseerd NSCLC op te nemen in de beleidsregel dure geneesmiddelen.

Hoogachtend,

dr. P.C. Hermans
Voorzitter Raad van Bestuur

Farmacotherapeutisch rapport pemetrexed (Alimta®) bij de indicatie eerstelijnsbehandeling van niet-kleincellige longkanker

De Commissie Farmaceutische Hulp heeft een farmacotherapeutisch rapport vastgesteld voor het geneesmiddel pemetrexed als toegepast bij de eerstelijnsbehandeling van lokaal gevorderde of gemetastaseerde niet-kleincellige longkanker (NSCLC) van niet tot het plaveiselcelcarcinoom behorende subtypen in vaste combinatie met cisplatine. Het rapport is een evaluatie van de therapeutische waarde van pemetrexed bij deze indicatie als vereist voor opname van deze indicatie op de Beleidsregel 'Dure intramurale geneesmiddelen'. Cisplatine/pemetrexed is hierbij vergeleken met de eveneens alleen voor toepassing bij patiënten met niet-plaveiselcel-NSCLC geregistreerde combinaties bevacizumab/carboplatine/paclitaxel en bevacizumab/cisplatine/gemcitabine en met de voor toepassing bij alle subtypen NSCLC geregistreerde combinaties cisplatine/gemcitabine, cisplatine/docetaxel, en cisplatine/vinorelbine. Bij deze registratie van pemetrexed is de reeds in de Beleidsregel opgenomen tweedelijns toepassing van pemetrexed (als monotherapie) eveneens beperkt tot patiënten met niet-plaveiselcel-NSCLC. De plaats van de behandeling met pemetrexed ten opzichte van de andere gangbare behandelingen voor deze indicatie zal te zijner tijd afzonderlijk worden geëvalueerd.

Bij een responspercentage van ongeveer 30% was de effectiviteit van cisplatine/pemetrexed en cisplatine/gemcitabine vergelijkbaar: de mediane overlevingsduur bedroeg 10,3 maanden. Op basis van een post-hoc uitgevoerde subgroepenanalyse was bij patiënten met niet-plaveiselcel-NSCLC cisplatine/pemetrexed effectiever dan cisplatine/gemcitabine (mediane overlevingsduur: 11,8 vs 10,4 maanden; 0,81 [95% BI: 0,70-0,94]). Cisplatine/gemcitabine was daarentegen effectiever bij patiënten met plaveiselcelcarcinomen (10,8 vs 9,4 maanden; HR: 1,23 [95% BI: 1,00-1,51]). Bij patiënten met niet-plaveiselcel-NSCLC is de mediane overlevingsduur van cisplatine/pemetrexed (11,8 maanden) vergelijkbaar met die van de combinatie bevacizumab (15 mg/kg)/carboplatine/paclitaxel (12,3 maanden). In een overeenkomstig opgezet onderzoek was de mediane overlevingsduur van de combinatie bevacizumab (7,5 mg/kg)/cisplatine/gemcitabine (13,6 maanden) echter langer dan die van cisplatine/pemetrexed (11,8 maanden). In dit onderzoek was de mediane overlevingsduur van bevacizumab/cisplatine/gemcitabine echter niet significant verschillend met die van de vergelijkende behandeling cisplatine/gemcitabine (13,6 vs 13,1 maanden). Door verschillen tussen de patiëntengroepen zijn de uitkomsten van de verschillende onderzoeken lastig met elkaar te vergelijken. Alleen door direct vergelijkend onderzoek bij specifieke patiëntengroepen ontstaat meer duidelijkheid over de werkzaamheid en effectiviteit van de verschillende behandelcombinaties.

Cisplatinedoubletten veroorzaken veel, vaak ernstige hematologische bijwerkingen. Voor cisplatine/pemetrexed zijn deze minder frequent en ernstig dan voor doubletten als cisplatine/gemcitabine en bevacizumab/cisplatine/gemcitabine. Ten opzichte van cisplatine/gemcitabine is ook de mate waarin bij cisplatine/pemetrexed haaruitval optreedt geringer. De combinatie bevacizumab/carboplatine/paclitaxel veroorzaakt relatief weinig hematologische bijwerkingen. In vergelijking met de cisplatinedoubletten leidt het gebruik van deze combinatie echter vaker tot ernstige vermoeidheid, kortademigheid, perifere sensorische neuropathie, gewrichts- en spierpijn en hypertensie. Bij het gebruik van bevacizumab is de incidentie van zeer ernstige bloedingen, in het bijzonder van het longweefsel, relatief hoog. Pemetrexed en andere in platinadoubletten toegepaste oncolytica mogen alleen worden gebruikt bij een voldoende nier- en leverfunctie. Bij patiënten met een verminderde nierfunctie dient het gelijktijdige gebruik van pemetrexed en NSAIDs te worden vermeden.

Eindconclusie therapeutische waarde

In vaste combinatie met cisplatine heeft pemetrexed een therapeutische meerwaarde als eerstelijnsbehandeling van vergevorderd, niet als plaveiselcelcarcinoom te karakteriseren NSCLC.

1. Inleiding

Geneesmiddel	Pemetrexed
Samenstelling	Pemetrexed (als dinatriumzout)
Geregistreerde indicatie	In combinatie met cisplatine als eerstelijnsbehandeling van patiënten met lokaal gevorderd of gemetastaseerd niet-kleincellig longcarcinoom, anders dan overwegend plaveiselcelcarcinoom.
Dosering	500 mg/m ² , IV, op de eerste dag van een driewekelijkse cyclus (voorafgaand aan de IV toediening van cisplatine 75 mg/m ²). Een behandeling bestaat uit maximaal zes cycli.
Werkingsmechanisme	Als analogon van foliumzuur verstoort pemetrexed cruciale, folaat-afhankelijke metabole processen die essentieel zijn voor de celdeling.
Bijzonderheden	In combinatie met cisplatine is pemetrexed in 2004 geregistreerd voor: - de eerstelijnsbehandeling van chemotherapie-naïeve patiënten met inoperabel maligne mesothelioom van de pleura (in combinatie met cisplatine). - de tweedelijnsbehandeling van patiënten met lokaal gevorderd of gemetastaseerd niet-kleincellig longcarcinoom, anders dan overwegend plaveiselcelhistologie ¹ (monotherapie). Beide indicaties zijn opgenomen in de beleidsregel 'Dure intramurale geneesmiddelen'.

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

2. Uitgangspunten beoordeling

2.a. Toepassingsgebied

Niet-kleincellige longkanker (non-small cell lung cancer of NSCLC) behoort tot 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%). In Nederland neemt de incidentie van plaveiselcelcarcinomen af terwijl de incidentie van adenocarcinomen stabiel blijft en van grootcellige carcinomen toeneemt. Bij vrouwen neemt de incidentie van alle histologische subgroepen toe³⁰.

Bij de meeste patiënten (ca. 75%) wordt NSCLC pas gediagnosticeerd wanneer de ziekte al lokaal vergevorderd of gemetastaseerd is. Bij diagnose bedraagt de mediane overleving ongeveer acht maanden. Na vijf jaar is van alle patiënten nog 13% in leven. Voor patiënten met lokaal vergevorderde of gemetastaseerde NSCLC ligt dit percentage op minder dan 5%. Door de jaren heen zijn deze cijfers maar in beperkte mate verbeterd (website VIKC, data 1989-2005¹; CBO Richtlijn NSCLC 2004²; Socinski et al. 2003³, 2007⁴; Cassidy et al. 2006⁵).

¹ In 2004 voor alle vormen van niet-kleincellige longkanker. De in 2008 toegevoegde beperking 'anders dan plaveiselcelhistologie' is het gevolg van de registratie van het in dit rapport beoordeelde gebruik in de eerste lijn.

In de vroege stadia (I-IIIa) wordt NSCLC voornamelijk behandeld met chirurgie en radiotherapie. In toenemende mate wordt hier adjuvante chemotherapie, een platinaverbinding in combinatie met gemcitabine, een taxaan (docetaxel of paclitaxel) of vinorelbine, aan toegevoegd^{2,5}.

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 de best mogelijke ondersteunende zorg (best supportive care [BSC]) wordt ook hier gebruik gemaakt van chemotherapie met een platinaverbinding. Het resultaat van deze laatste behandeling is sterk afhankelijk van de (algemene) conditie van de patiënt 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). 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 behandeling²⁻⁵.

In tegenstelling tot de VS waar in de eerste lijn patiënten tot voor kort vooral werden behandeld met de combinatie carboplatine/paclitaxel (CARPAC)^{3,4} (Azzoli et al. 2007⁶), wordt in Europa vooral gebruik gemaakt van cisplatine in combinatie met gemcitabine (CISGEM), docetaxel (CISDOC), of vinorelbine (CISVIN) éénmaal per drie weken wordt toegediend^{2,5}. Getracht wordt de behandeling tenminste drie tot vier cycli voort te zetten. Met een mediane algehele overlevingsduur van tien tot elf maanden is de effectiviteit van cisplatinedoubletten overeenkomstig^{2,4,5} (Farmacotherapeutisch rapport vinorelbine, Kompas [www.fk.cvz.nl]). De uitkomsten van twee recente, onder meer op basis van individuele patiëntgegevens van gerandomiseerde fase III onderzoeken met platinadoubletten uitgevoerde meta-analyses geven aan dat cisplatinedoubletten iets effectiever zijn dan carboplatinedoubletten, in het bijzonder bij patiënten met adenocarcinomen⁶ (Ardizzone et al. 2007⁷; Rajeswaran et al. 2007⁸). Van de patiënten met niet-plaveiselcel-NSCLC hebben de meeste patiënten een adenocarcinoom (80-90%) of een grootcellig carcinoom (ca. 10%). Tussen cisplatinedoubletten is er bij patiënten met de verschillende vormen van NSCLC tot nu toe geen verschil in effectiviteit gevonden^{2,3,6-8}. Recent is bevacizumab in combinatie met een platinadoublet geregistreerd voor de eerstelijnsbehandeling van patiënten bij wie de aandoening tot een ander type dan het plaveiselcelcarcinoom behoort^{9,10}. Deze beperking berust niet op een geringere werkzaamheid van bevacizumab bij patiënten met plaveiselcel-NSCLC maar is het gevolg van het door bevacizumab sterk verhoogde risico op fatale pulmonale bloedingen bij patiënten met dit type NSCLC^{9,10}. Het effect van bevacizumab/CARPAC (BEVCARPAC) was echter overeenkomstig aan dat van de meest gangbare cisplatinedoubletten^{7,8} (Sandler et al. 2006^{11,12}). Toepassing van deze combinatie wordt daarom in Europa alleen als zinvol gezien bij patiënten die niet met een cisplatinedoublet kunnen worden behandeld. Voor de combinatie met een cisplatinedoublet (als BEVCISGEM) waren destijds geen gegevens over de overleving beschikbaar¹⁰. Van deze combinatie kon daarom geen therapeutische meerwaarde worden vastgesteld (Farmacotherapeutisch rapport bevacizumab (Avastin®) bij NSCLC, Kompas [www.fk.cvz.nl]).

Pemetrexed is een remmer van verschillende foliumzuurafhankelijke enzymsystemen waaronder het thymidylaat synthase, het dihydrofolaat reductase, en het glycinamide ribonucleotide formyl transferase, in het bijzonder wanneer na opname in tumorcellen de stof is omgezet in actieve polyglutamaatvormen. Omdat deze enzymsystemen onmisbare schakels zijn in de de-novo synthese van onmisbare thymidine- en purinenucleotiden, leidt blokkade ervan uiteindelijk tot celdood^{13,14}.

2.b. Keuze vergelijkende behandeling

De eerstelijnsbehandeling van vergevorderd NSCLC bestaat uit chemotherapie met een platinadoublet: cis- of carboplatine in combinatie met gemcitabine, een taxaan of vinorelbine. CISGEM, CISDOC, en CISVIN zijn de meest gangbare combinaties. Een carboplatinedoublet als CARPAC wordt voornamelijk toegepast wanneer niet met cisplatine kan worden behandeld. Omdat cisplatinedoubletten bij patiënten met alle typen NSCLC worden toegepast, wordt de combinatie cisplatine/pemetrexed (CISPEM) daarom met deze vier cisplatinedoubletten vergeleken. Omdat de toepassing van BEVCARPAC en BEVCISGEM eveneens tot patiënten met niet-plaveiselcel-NSCLC is beperkt^{9,10}, wordt CISPEM ook met deze combinaties vergeleken.

2.c. Methodiek van beoordeling

Bij de evaluatie is gebruik gemaakt van het EPAR¹³, de 1 B-tekst¹⁴, en van onderzoeksresultaten die zijn gepubliceerd in peer-reviewed tijdschriften. Ten behoeve van de evaluatie is op 1 februari 2009 de literatuur onderzocht (Med-line via PUB-Med, Embase en de Cochrane Library). Zoektermen (alleen of in combinaties): bev acizumab, cisplatin, carboplatin, docetaxel, paclitaxel, gemcitabine, vinorelbine, (squamous/non-squamous/bronchoalveolar) metastatic non-small cell lung cancer en NSCLC. Het onderzoek leverde enige aanvullende referenties op^{21-23,26}.

3. Therapeutische waarde

De therapeutische waarde van CISPEM 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. 2000¹⁵). 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 2005¹⁶).

Het gebruik van CISPEM bij de eerstelijnsbehandeling van NSCLC volgt uit de toepassing van pemetrexed (500 mg/m²) bij de behandeling in de tweede lijn^{13,14}. De eerste klinisch relevante resultaten met CISPEM bij niet eerder met chemotherapie behandelde patiënten zijn afkomstig van een tweetal open fase II onderzoeken waarin een beperkt aantal patiënten met vergevorderd NSCLC (JMAY; N=36 en JMBZ; N=31) en een nog goede conditie (overwegend ECOG PS 1) werd behandeld met maximaal zes cycli CISPEM (JMAY mediaan daadwerkelijk toegediend: 6 cycli; JMBZ: 4 cycli) volgens het geregistreerde doseringsschema¹⁴ (Manegold et al. 2000¹⁷; Shepherd et al. 2001¹⁸). Bij deze onderzoeken bedroeg het responspercentage (ORR: CR + PR) respectievelijk 39 en 45%. Bij het JMAY onderzoek was de mediane duur van de overleving 10,9 maanden^{13,17}. Bij het JMBZ onderzoek, waaraan meer patiënten met gemetastaseerde ziekte deelnamen dan aan het JMAY onderzoek, bedroeg de duur van algehele overleving 8,9 maanden^{13,18}. Deze resultaten zijn in overeenstemming met die van met andere gangbare platinadoubletten uitgevoerde fase III onderzoeken⁴⁻¹¹ (Schiller et al 2001¹⁹).

3.a. Werkzaamheid en effectiviteit

De werkzaamheid en effectiviteit van CISPEM (cisplatine: 75 mg/m², IV + pemetrexed: 500 mg/m², IV op 1^e dag van een 3-wekelijkse cyclus, maximaal 6 cycli; number intended to treat (NITT)=862) is onderzocht in een gerandomiseerd open fase III onderzoek (JMBD trial) met als uitgangspunt dat deze behandeling niet inferieur zou zijn aan die met de combinatie CISGEM (75 mg/m², IV + 1.250 mg/m², IV op 1^e en 8^e dag van een 3-wekelijkse cyclus; NITT=863) waarbij de duur van algehele overleving na CISPEM tenminste 85% van die van CISGEM diende te zijn¹³ (Scagliotti et al. 2008²⁰). De afgeronde en inmiddels ook gepubliceerde resultaten van het JMBD onderzoek²⁰ zijn de basis van registratie¹³.

Het JMBD onderzoek is uitgevoerd bij patiënten met gemetastaseerd (stadium IV; ca. 75%) of lokaal gevorderd, niet operatief verwijderbaar NSCLC en een nog goede conditie (ECOG PS 0 [35%] of 1 [64%]) die niet eerder met chemotherapie waren behandeld. Ongeveer de helft van de patiënten had een adenocarcinoom, meer dan een kwart een plaveiselcelcarcinoom en ongeveer 10% een grootcellig carcinoom (tabel 1). De behandeling werd voortgezet tot het optreden van progressie. Het primaire onderzoekseindpunt was de mediane algehele overleving. Secundaire eindpunten waren de (mediane) duur van de respons, de tijd tot het falen van de behandeling en de duur van de progressievrije overleving. Stratificatie vond onder meer plaats op basis van geslacht, leeftijd (< 65 vs ≥ 65 jr), ras en risicofactoren, zoals conditie (ECOG PS), ziektestadium, wel/niet roken en de histologie van de aandoening^{13,20}.

Het mediane aantal behandelingen met CISPEM en CISGEM bedroeg vijf. Bij patiënten bij wie de ziekte vooraf kon worden beoordeeld was het responspercentage (ORR: CR+PR) van met CISPEM behandelde patiënten (31%) vergelijkbaar met dat van met alleen CISGEM behandelde patiënten (28%) (tabel 1). Over de kwaliteit van de respons (% CR; % PR) zijn geen gegevens gepubliceerd. Bij respectievelijk 41 en 46% van de met CISPEM en CISGEM behandelde patiënten werd de

aandoening gestabiliseerd (SD)¹³. De mediane duur van de respons in de beide behandelgroepen bedroeg 4,5 (CISPEM) en 5,1 (CISGEM) maanden^{13,20}. De duur van de mediane progressievrije overleving (PFS) in beide groepen bedroeg respectievelijk 4,8 en 5,1 maanden (HR: 1,04; 95% BI: 0,94-11,2). De duur van de mediane algehele overleving (OS) was in beide groepen gelijk: 10,3 maanden (HR: 0,94; 95% BI: 0,84-1,05). Daarmee was de behandeling met CISPEM niet inferieur aan die met CISGEM. Na één jaar was in beide groepen iets meer dan 40% van de patiënten nog in leven (tabel 1). Na twee jaar was dit percentage gedaald tot respectievelijk 19 (CISPEM) en 14% (CISGEM)^{13,20}.

Uit een uitgevoerde subgroepenanalyse bleek dat bij patiënten met een adenocarcinoom de mediane duur van de algehele overleving na behandeling met CISPEM (NITT=436) significant langer was dan na behandeling met CISGEM (NITT=411): 12,6 vs 10,9 maanden (HR: 0,84; 95% BI: 0,71-0,99). Bij patiënten met een grootcellig carcinoom was het verschil tussen CISPEM (NITT=76) en CISGEM (NITT=77) nog groter: 10,4 vs 6,7 maanden (HR: 0,67; 95% BI: 0,48-0,96). Voor alle patiënten met niet-plaveiselcel-NSCLC die met CISPEM waren behandeld bedroeg de mediane duur van de algehele overleving 11,8 maanden (tabel 1). CISGEM was daarentegen effectiever bij patiënten met plaveiselcelcarcinoom (10,8 vs 9,4 maanden; HR: 1,23; 95% BI: 1,00-1,51). Voor de mediane progressievrije overleving werden overeenkomstige verschillen gevonden (niet-plaveiselcelcarcinoom: zie tabel 1; plaveiselcelcarcinoom: 4,4 [CISPEM] vs 5,5 maanden [CISGEM]; HR: 1,36; 95% BI: 1,12-1,65). Voor andere sub- en risicogroepen was het resultaat van de behandeling met CISPEM of CISGEM niet verschillend^{13,20}.

Tabel 1. Werkzaamheid en effectiviteit van de combinaties cisplatine/pemetrexed (CISPEM)(Scagliotti et al. 2008²⁰), bevacizumab (15 mg/kg)/carboplatine/paclitaxel (BEVCARPAC)(EPAR bevacizumab¹⁰; Sandler et al. 2006¹¹) en bevacizumab (7,5 mg/kg)/cisplatine/gemcitabine (BEVCISGEM) bij patiënten met niet-plaveiselcel-NSCLC (EPAR bevacizumab¹⁰; Reck et al. 2008²¹; Manegold et al. 2008²²).

Onderzoek/ parameter	JMBD		E 4599		BO 17704	
	CISGEM	CISPEM	CARPAC	BEVCARPAC ¹	CISGEM	BEVCISGEM ²
Aantal patiënten (ITT)	863	862	444	434	347	345
% adenocarcinoom	47	51	88	88	82	85
% plaveiselcelcarcinoom	27	28	--	--	--	--
% grootcellig carcinoom	9	9	7	4	11	8
Responspercentage (%) ¹ (ORR: CR + PR)	28	31	13	29	20	34
Niet-plaveiselcel-NSCLC: mediane duur PFS (maanden)	4,7	5,3	4,8	6,4	6,1	6,7
Niet-plaveiselcel-NSCLC: HR PFS HR (95% BI) ¹		0,90 (0,79-1,02)		0,65 (0,56-0,76)		0,75 (0,62-0,91)
Niet-plaveiselcel-NSCLC: mediane duur OS (maanden - 95% BI)	10,4 (9,6-11,2)	11,8 (10,4-13,2)	10,3 (9,4-11,7)	12,3 (11,3-13,7)	13,1	13,6
Niet-plaveiselcel-NSCLC: HR OS (95% BI) ¹		0,81 (0,70-0,94)		0,80 (0,69-0,93)		0,92 ² (0,78-1,11)
Alle patiënten: OS (% overlevenden na 1 jr)	42	44	44	51	NB	NB

NB: nog niet bekend.

¹ HR aangepast voor ECOG PS, geslacht, ziektestadium en histologie⁸.

² alle patiënten. HR uit het EPAR bevacizumab (7,5 mg/kg) 2008 op basis van 50% van het aantal sterfgevallen dat volgens het onderzoeksprotocol voor de bepaling van de algehele overleving is vereist: 0,88 (95%BI: 0,68-1,14).

Discussie: voor de gehele patiëntengroep is er geen verschil tussen de werkzaamheid en effectiviteit van CISPEM en CISGEM. Van beide doubletten komen de uitkomsten overeen met resultaten die in de meeste recente onderzoeken voor CISGEM en andere cisplatinedoubletten zijn gevonden^{4-11,19}. De subgroepenanalyse geeft echter aan dat bij patiënten met niet-plaveiselcel-NSCLC CISPEM effectiever is dan CISGEM^{13,20} (tabel 2). De mediane overlevingsduur, 11,8 maanden, ligt hierbij aan de bovenkant van het bereik van de literatuur genoemde waarden^{4-11,19}. Met een mediane duur van 10,4 maanden is de algehele overleving van met CISGEM behandelde patiënten uit deze subgroep nog altijd in overeenstemming met andere, in recente onderzoeken voor dit doublet gevonden waarden^{4-11,19}. Bij patiënten met plaveiselcel-NSCLC was CISGEM daarentegen iets effectiever dan CISPEM (duur OS: 10,8 vs 9,4 maanden; P=0,05). Met dit cisplatinedoublet lijkt de behandeling van vergevorderd, niet-plaveiselcel-NSCLC verder te worden verbeterd^{6-8,20}.

In twee recente onderzoeken (BO 17704²: BEVCISGEM vs CISGEM [resultaten: tabel 1; Reck et al. 2009²¹; Manegold et al. 2008²²] en Ohe et al.²³: cisplatine/irinotecan vs CISGEM vs CISVIN vs CISDOC bij Japanse patiënten) was de mediane overlevingsduur van CISGEM echter langer dan in het JMBD onderzoek (13,1/14,0 vs 10,9 maanden). In beide onderzoeken was het verschil tussen CISGEM en de behandelingen waarmee werd vergeleken niet significant²¹⁻²³. In het onderzoek waarin de voor patiënten met niet-plaveiselcel-NSCLC geregistreerde alternatieve behandeling, BEVCARPAC, werd vergeleken met CARPAC was voor BEVCARPAC de mediane duur van de progressievrije- en de algehele overleving langer dan in het JMBD onderzoek (tabel 1)¹¹. De oorzaak van het verschil zou gelegen kunnen zijn in de betere prognose van de patiënten die deelnamen aan de onderzoeken met bevacizumab. Sommige patiënten kunnen als gevolg van het verhoogde risico op ernstige bijwerkingen als bloedingen niet zonder meer met bevacizumab worden behandeld⁹. Patiënten die in matig ernstige en zwaardere vorm bloed opgaven (haemoptysis \geq grade 2) en patiënten met trombo-embolische en cardiovasculaire aandoeningen of met tumoren in of vlakbij grote bloedvaten waren daarom van deelname uitgesloten^{9-12,21,22}. Daarnaast lijkt de ethniciteit van de deelnemende patiënten een mogelijke oorzaak te zijn. In onderzoeken met oost-aziatische patiënten²³ (Kubota et al. 2008²⁴; Liao et al. 2008²⁵) is de algehele overlevingsduur vaak langer dan in onderzoeken waaraan niet-oost-aziatische patiënten deelnemen^{6-12,19,20-22}.

Conclusie: bij een directe vergelijking van CISPEM met CISGEM bij niet eerder behandelde patiënten met vergevorderd, niet-plaveiselcel-NSCLC is op basis van een post-hoc uitgevoerde analyse CISPEM effectiever dan CISGEM. Gezien de verschillen tussen de patiëntengroepen van de diverse onderzoeken en het ontbreken van resultaten van direct vergelijkend onderzoek bij specifieke patiëntengroepen, is het op dit moment maar in beperkte mate duidelijk of CISPEM bij patiënten met niet-plaveiselcel-NSCLC werkzaam en/of effectiever is dan combinaties als BEVCISGEM en BEVCARPAC en doubletten als CISGEM, CISDOC, CISVIN en CARPAC.

3.b. Bijwerkingen

In vergelijking met een behandeling met alleen pemetrexed leidt het combineren van pemetrexed met cisplatine tot een sterke toename van de hematologische toxiciteit^{13,14,19,21,22}. In vergelijking met CISGEM kwam het bij met CISPEM behandelde patiënten minder vaak tot (ernstige en zeer ernstige) hematologische bijwerkingen (tabel 2). Dit gold ook het ontstaan van febrile neutropenie (4 vs 1%). Door de geringere hematologische toxiciteit was het aantal noodzakelijke bloedtransfusies (29 vs 16% [alleen rode bloedcellen: 27 vs 16%]) bij met CISPEM behandelde patiënten significant lager dan bij met CISGEM behandelde patiënten. Ook werden met CISPEM behandelde patiënten minder vaak behandeld met de aanmaak van rode bloedcellen stimulerende middelen (18 vs 10%) en G-CSF/GM-CSF (6 vs 3%). Haaruitval en sensorische neuropathie kwamen vaker voor bij met CISGEM dan bij met CISPEM behandelde patiënten. Daarentegen werd een verhoogd creatininegehalte vaker bij met CISPEM behandelde patiënten waargenomen. Ook deed zich bij deze patiënten vaker een ernstige nierfunctiestoornis voor (1,4 vs 0,7%)^{13,18,20}. Vooral als gevolg van de geringere hematologische toxiciteit werd het doseringsschema bij met CISPEM behandelde patiënten minder vaak aangepast dan bij patiënten die met CISGEM waren behandeld (intensiteit: 95/95% vs 94/86%). Bijwerkingen zijn helaas niet geëvalueerd in relatie tot de histologie van de aandoening^{13,14,20}.

Discussie: vooral door het gebruik van cisplatine leidt de behandeling met een cisplatinedoublet meestal tot een aanzienlijke mate van hematologische toxiciteit^{2-10,19,21-23,25-29}. In dit opzicht is CISPEM minder toxisch dan CISGEM. Het gebruik van CISGEM en CISPEM leidt vaak ook tot braken en misselijkheid. Andere voorkomende ernstige bijwerkingen zijn vermoeidheid en haaruitval. Bij met pemetrexed behandelde patiënten treedt deze laatste bijwerking echter minder vaak op dan bij met gemcitabine behandelde patiënten. Hoewel het slechts een beperkt aantal patiënten betrof, werden ernstige nierfunctiestoornissen vaker door CISPEM dan door CISGEM veroorzaakt. In publicaties over de E4599 en BO17704 onderzoeken ontbreken gegevens over de dosisintensiteit van de onderzochte behandelingen^{9-12,21,22}. Met betrekking tot hematologische bijwerkingen was de frequentie van het optreden van ernstige of zeer ernstige neutropenie bij met BEVCARPAC behandelde patiënten even hoog als bij met CISGEM (JMBD en BO17704 onderzoeken) behandelde patiënten^{9-11,13,20-22}. Voor BEVCISGEM was de frequentie daarentegen hoger^{9,10,13,20-22}.

² In het BO17704 onderzoek werden 2 doseringen van bevacizumab (7,5 en 15 mg/kg) in combinatie met CISGEM vergeleken met alleen CISGEM^{10,21,22}. Vanwege het iets gunstiger behandelresultaat van CISGEM in combinatie met de lage dosis bevacizumab worden hier alleen de uitkomsten van de BEV (7,5 mg/kg)/CISGEM en placebo/CISGEM armen vermeld^{18,22,22}. In de beide fase III onderzoeken is het responspercentage van de platina-doubletten (CARPAC en CISGEM) opvallend laag, respectievelijk 13 en 20% waar 30% inmiddels gebruikelijk is (tabel 1).

Tabel 2. Bijwerkingen bij patiënten met vergevorderd NSCLC als gevolg van de behandeling met CISPEM of CISGEM (Scagliotti et al. 2008²⁰; EPAR pemetrexed¹³; 1B-tekst pemetrexed¹⁴).

Systeem/orgaan	Frequentie	Bijwerking	CISPEM		CISGEM	
			Alle bijwerkingen (%)	Ernstige/zeer ernstige bijwerkingen (%)	Alle bijwerkingen (%)	Ernstige/zeer ernstige bijwerkingen (%)
Bloed en lymfestelsel	Zeer vaak	Anemie	33	6	46	10
		Neutropenie	29	15	38	27
		Leukopenie	18	5	21	8
		Thrombocytopenie	10	4	27	13
Spijsverteringskanaal	Zeer vaak	Misselijkheid	56	7	53	4
		Braken	40	6	36	6
		Gebrek aan eetlust	27	2	24	< 1
		Verstopping	21	≤ 1	20	≤ 1
		Slijmvliesontsteking mond- en keelholte	14	≤ 1	12	≤ 1
		Diarree	12	≤ 1	13	2
	Vaak	Spijsverteringsklachten/zuurbranden	5	≤ 1	6	Geen
Algemene aandoening	Zeer vaak	Vermoeidheid	43	7	45	5
Zenuwstelsel	Vaak	Sensorische neuropathie	9	geen	12	≤ 1
		Smaakstoornissen	8	Geen	9	Geen
Nieren en urineweg	Zeer vaak	Verhoogd creatinine	10	≤ 1	7	≤ 1
Huid	Zeer vaak	Haaruitval	12	Geen	21	≤ 1
	Vaak	Huidreacties	7	≤ 1	8	≤ 1

Bij gebruik van BEVCARPAC kwamen andere hematologische bijwerkingen echter in veel geringere mate voor (anemie: 0%; leukopenie: < 5%; trombocytopenie: 2%)⁹⁻¹¹. Door de toevoeging van bevacizumab neemt de incidentie van door CISGEM veroorzaakte trombocytopenie nauwelijks toe^{9,10,21}. Febriele neutropenie kwam 2-4% van de met bevacizumab behandelde patiënten voor^{9-10,21}. Braken (5-10%) en misselijkheid (5-10%) treden bij met CISPEM, CISGEM, BEVCARPAC en BEVCISGEM behandelde patiënten in gelijke mate op^{9-11,13,14,20-22}. Vooral ten gevolge van het gebruik van paclitaxel treden (zeer) ernstige kortademigheid (13%), perifere sensorische neuropathie (13%) en ernstige vermoeidheid (16%) zeer vaak op bij met BEVCARPAC behandelde patiënten. Het gebruik van deze combinatie leidt vaak ook tot gewrichts- en spierpijn^{9-11,29}. Specifiek aan het gebruik van bevacizumab toe te schrijven bijwerkingen zijn onder meer het optreden van hypertensie (7%), infecties (4%) en proteïnurie (3%). Het gebruik van bevacizumab kan ernstige en soms fatale bloedingen (5%), in het bijzonder van longweefsel, veroorzaken^{9-11,21}. In vergelijking met onderzoeken voor andere indicaties van bevacizumab (borst- en colorectale kanker) was bij patiënten met longkanker de incidentie van zowel arteriële als veneuze ernstige trombo-embolische voorvallen echter nauwelijks verhoogd. Dit geldt ook voor het optreden van maag-darmperforaties en van congestief hartfalen⁹⁻¹⁰.

Conclusie: cisplatinedoubletten veroorzaken vaak ernstige hematologische bijwerkingen. Voor CISPEM zijn deze echter minder ernstig dan voor CISGEM en andere doubletten (ook in combinatie met bevacizumab). Ondanks de geringere hematologische toxiciteit van BEVCARPAC gaat het gebruik van deze combinatie gepaard met een aanzienlijke niet-hematologische toxiciteit. In vergelijking met CISPEM en CISGEM zijn er aanwijzingen dat het gebruik van BEVCARPAC en BEVCISGEM vaker leidt tot (zeer) ernstige vermoeidheid, kortademigheid, perifere sensorische neuropathie, gewrichts- en spierpijn en hypertensie. Ook komen als gevolg van het gebruik van bevacizumab zeer ernstige bloedingen, in het bijzonder van het longweefsel, relatief vaak voor.

Ten opzichte van CISGEM en CISDOC leidt het gebruik van CISPEM tot een minder ernstige haaruitval.

3.c. Kwaliteit van leven

Er is geen onderzoek gedaan naar het effect van CISPEM, CISGEM, BEVCISGEM en BEVCARPAC op de kwaliteit van leven van patiënten met vergevorderd NSCLC.

3.d. Ervaring

Sinds de registratie in 2004 voor de indicatie mesothelioom en de tweedelijns behandeling van NSCLC zijn tot begin 2008 wereldwijd meer dan 230.000 patiënten met pemetrexed behandeld. Met pemetrexed is voldoende ervaring opgedaan. Met platinedoubletten als CISGEM, CISDOC, CISVIN en CARPAC is eveneens voldoende ervaring opgedaan. Met bevacizumab is bij de behandeling van NSCLC slechts beperkte ervaring opgedaan.

3.e. Toepasbaarheid

Platinadoubletten dienen alleen te worden gebruikt op geleide van het bloedbeeld^{9, 14,26-29}.

Voor de uitscheiding van cisplatine en pemetrexed is een voldoende nierfunctie noodzakelijk. Door NSAIDs in hoge dosering kan de eliminatie van cisplatine en pemetrexed worden verminderd. Bij patiënten met een verminderde nierfunctie dient het gelijktijdige gebruik van pemetrexed en NSAIDs te worden vermeden^{13,14}. Bij het gebruik van andere platinedoubletten is periodieke controle van de lever- (taxanen en vinorelbine) en nierfunctie noodzakelijk^{9,26-29}.

Taxanen kunnen soms ernstige overgevoeligheidsreacties veroorzaken, in het bijzonder aan het begin van de behandeling^{9,26-29}.

Bevacizumab mag niet worden gebruikt bij patiënten met niet-behandelde metastasen in het centrale zenuwstelsel, met uitzondering van hersenmetastasen. 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. Bevacizumab mag niet gebruikt worden vóór operaties of 28 dagen na ingrijpende operaties of in het geval dat operatiewonden niet volledig zijn genezen⁹.

Tijdens en gedurende ten minste 3 maanden na beëindigen van de behandeling met een platinadoublet dienen anticonceptieve maatregelen te worden genomen^{9,14,26-29}.

Conclusie: pemetrexed en andere in platinadoubletten toegepaste middelen mogen alleen worden gebruikt bij een voldoende nier- en leverfunctie. Bij patiënten met een verminderde nierfunctie dient het gelijktijdige gebruik van pemetrexed en NSAIDs te worden vermeden. Taxanen kunnen soms ernstige overgevoeligheidsreacties veroorzaken, in het bijzonder aan het begin van de behandeling. 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.

3.f. Gebruiksgemak

Platinadoubletten worden als intraveneuze infusie toegediend. Gedurende een driewekelijkse behandelcyclus worden gemcitabine en vinorelbine twee keer toegediend (dag 1 [samen met cisplatine] en dag 8). Dit geldt ook voor de combinatie BEVCISGEM. De toediening van pemetrexed en docetaxel is beperkt tot de eerste dag van de behandelcyclus. Dit geldt ook voor de combinatie BEVCARPAC. Een behandeling met een platinadoublet is beperkt tot maximaal zes cycli. Bij toepassing van BEVCARPAC of BEVCISGEM kunnen patiënten na chemotherapie tot het optreden van progressie met bevacizumab worden doorbehandeld.

Conclusie: het gebruiksgemak van CISPEM en CISDOC is iets groter dan van CISGEM, CISVIN en van BEVCISGEM en BEVCARPAC.

4. Overige overwegingen

4.a. Kosten

De aanbevolen dosis pemetrexed bedraagt 500 mg/m² lichaamsoppervlakte, toegediend als intraveneuze infusie eens per 21-daagse cyclus. Uitgaand van een gemiddelde lichaamsoppervlakte van 1.8 m² is dit 900 mg per toediening. Voor een gemiddelde patiënt worden per cyclus 2 flacons van 500mg/m² gebruikt. De lijstprijs voor de 500 mg flacon bedraagt €1.732,80 (AIP, excl. BTW). In de registratiestudie werden mediaan 5 cycli gegeven, de aanvrager stelt dat in de praktijk 4 cycli worden gegeven en gemiddeld 4,3 cycli in de registratiestudie². In deze kostenprognose wordt uitgegaan van 4 behandelcycli. Pemetrexed kost per behandeling €3.465,60. Een behandelkuur van 4 behandelingen kost per gemiddelde patiënt €13.862,40..

4.b. Bijzonderheden

Het gebruik van pemetrexed in combinatie met bevacizumab en een platinadoublet (CARPAC) als eerstelijnsbehandeling van vergevorderd niet-plaveiselcelcarcinoom-NSCLC is momenteel in onderzoek (fase II niveau; ASCO Meeting 2008).

5. Door de fabrikant aangegeven waarde van pemetrexed

5.a. Claim van de fabrikant

Bij de behandeling van vergevorderd niet-plaveiselcelcarcinoom-NSCLC in de eerste lijn heeft CISPEM een therapeutische meerwaarde ten opzichte van een behandeling met CISGEM en de eveneens voor gebruik bij deze patiëntengroep geregistreerde combinatie BEVCARPAC (geen claim voor BEVCISGEM).

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

Bij een directe vergelijking van CISPEM met CISGEM is bij niet eerder behandelde patiënten met vergevorderd, niet-plaveiselcel-NSCLC CISPEM op basis van een uitgevoerde subgroepenanalyse iets effectiever dan CISGEM. Door verschillen tussen patiëntengroepen en het ontbreken van resultaten van direct vergelijkend onderzoek kan op dit moment geen goede vergelijking met andere cisplatinecombinaties worden gemaakt. Van CISPEM is het bijwerkingenprofiel iets gunstiger dan van andere platinadoubletten en BEVCARPAC of BEVCISGEM.

6. CFH-advies

Cisplatine in combinatie met pemetrexed kan worden toegepast bij de behandeling van lokaal gevorderde (stadium IIIB) en gemetastaseerde (stadium IV), niet als plaveiselcelcarcinoom te karakteriseren niet-kleincellige longkanker. Dit geldt eveneens voor cisplatine in combinatie met gemcitabine, docetaxel of vinorelbine.

Patiënten met vergevorderde, als plaveiselcel te karakteriseren niet-kleincellige longkanker kunnen worden behandeld met cisplatine in combinatie met gemcitabine, docetaxel of vinorelbine. Als cisplatine niet kan worden toegepast, kan met carboplatine en paclitaxel worden behandeld.

7. 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. Sodnski M A, Morris DE, Masters GA, et al. Chemotherapeutic management of stage IV non-small cell lung cancer. Chest 2003; 123: 2265-2435.
4. Sodnski M A, Crowell R, Hensing TE, Treatment of non-small cell lung cancer, stage IV. Chest 2007; 132:2775-2895).
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. 8).
7. Ardizzone 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. Rajeswaran A, Trojan A, Burnand, B, Giannelli M. Efficacy and side effects of cisplatin- and carboplatin-based doublet chemotherapeutic regimens versus non-platinum-based doublet chemotherapeutic regimens as first line treatment of metastatic non-small cell lung carcinoma: a systematic review of randomized controlled trials. Lung Cancer 2008; 59:1-11.
9. 1B-tekst bevacizumab (Avastin®) EMA, London (rev. 10[25-09-2008]) (www.emea.europa.eu/htms/human/epar/a.htm).
10. EPAR bevacizumab (Avastin®) (rev. 10 [25-09-2008]). EMA, London (www.emea.europa.eu/htms/human/epar/a.htm).
11. Sandler A, Gray R, Perry MC, et al. Pemetrexed-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small cell lung cancer. N Engl J Med 2006; 355:2542-2550 (corr. 2007; 356:318).
12. 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.
13. EPAR pemetrexed (Alimta®) (rev. 10 [04-02-2009]). EMA, London (www.emea.europa.eu/htms/human/epar/a.htm).
14. 1B-tekst pemetrexed (Alimta®) EMA, London (rev. 10 [04-02-2009]) (www.emea.europa.eu/htms/human/epar/a.htm).
15. Therasse P, Arbuuck SG, Eisenhauer EA, et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. J Natl Cancer Inst 2000; 92:205-216.
16. CHMP/BWP. Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man (14-12-2005). EMA, London, 2006 (www.emea.europa.eu/htms/human/epar/a.htm).
17. Manegold C, Gatzemeier U, Von Pawel J, et al. Front-line treatment of advanced non-small cell lung cancer with MTA (LY231514, Pemetrexed disodium, Alimta®) and cisplatin: a multicenter phase II trial. Ann Oncol 2000; 11:435-440.
18. Shepherd FA, Dancey J, Arnold A. et al. Phase II study of pemetrexed disodium, a multitargeted antifolate, and cisplatin as first-line therapy in patients with advanced non-small cell lung carcinoma. Cancer 2001; 92:595-600.
19. 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.
20. Scagliotti GV, Parikh P, Von Pawel J, et al. Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy-naïve patients with advanced-stage non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol 2008; 26:1-11.
21. Reck M, Von Pawel J, Zatloukal P, et al. Phase III trial of cisplatin plus gemcitabine with either placebo or bevacizumab as first-line therapy for nonsquamous non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol 2009 (Epub 02-02-2009 10.1200/JCO.2007.14.5466).
22. Manegold C, Von Pawel J, Zatloukal P, et al. B017704 (AVAIL): a phase III randomized study of first-line bevacizumab combined with cisplatin/gemcitabine (CG) in patients (PTS) with advanced or recurrent non-squamous, non-small cell lung cancer (NSCLC). Ann Oncol 19 (suppl 8): viii1-viii4.
23. Ohe Y, Ohashi Y, Kubota K, et al. Randomized phase III study of cisplatin plus irinotecan versus carboplatin plus pemetrexed, 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.
24. Kubota K, Kawahara M, Ogawara M, et al. Vinorelbine plus gemcitabine followed by docetaxel versus carboplatin plus paclitaxel in patients with advanced non-small-cell lung cancer: a randomized, open label, phase II study. Lancet Oncology 2008; 9:1135-1142.
25. Liao M-L, Zhu Y-Z, Li L-Y, et al. Gemcitabine and cisplatin treatment over a 3-week versus a 4-week dosing schedule: a randomized trial conducted in Chinese patients with non-small-cell lung cancer. Chin Med J 2008; 121:892-897.
26. 1B-tekst gemcitabine (Gemzar®) CBG, Den Haag (www.cbq-meb.nl/cbq/nl) (genes middeleninformatiebank voor mensen).
27. 1B-tekst vinorelbine, CBG, Den Haag (www.cbq-meb.nl/cbq/nl) (genes middeleninformatiebank voor mensen).
28. 1B-tekst docetaxel (Taxotere®) EMA, London (rev. 19[19-01-2009]) (www.emea.europa.eu/htms/human/epar/a.htm).
29. 1B-tekst pemetrexed, CBG, Den Haag (www.cbq-meb.nl/cbq/nl) (genes middeleninformatiebank voor mensen).
30. de Jong WK, Schaapveld M, Blauwgeers JLB, Groen HJM. Pulmonary tumours in the Netherlands: focus on temporal trends in histology and stage and on rare tumours. Thorax 2008;63:1096-1102.

Deze tekst is door de Commissie Farmaceutische Hulp vastgesteld in haar vergadering van 22 juni 2009.

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

Kostenprognose van opname van pemetrexed (Alimta®) in combinatie met cisplatine bij de indicatie lokaal gevorderd of gemetastaseerd niet-kleincellig longcarcinoom

1. Inleiding

De NZa heeft het CVZ verzocht om advies uitbrengen over de geprognosticeerde kosten voor pemetrexed (Alimta®) in combinatie met cisplatine voor de behandeling van patiënten met lokaal gevorderd of gemetastaseerd niet-kleincellig longcarcinoom anders dan overwegend plaveiselcelhistologie in de periode tussen 2008 en 2010. 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

2. Uitgangspunten

2.1 Indicatie

Pemetrexed in combinatie met cisplatine is geregistreerd als eerstelijns behandeling voor patiënten met lokaal gevorderd of gemetastaseerd, niet-plaveiselcel, niet-kleincellig longcarcinoom¹. Op basis van de gepubliceerde studies voor de eerstelijnsbehandeling van vergevorderd (stadium IIIB/IV), niet als plaveiselcelcarcinoom te karakteriseren, niet-kleincellig longcarcinoom claimt de aanvrager een therapeutische meerwaarde voor de behandeling met pemetrexed/cisplatine ten opzichte van de behandeling met gemcitabine/cisplatine én, op basis van indirecte vergelijking, ten opzichte van de behandeling bevacizumab/carboplatine/paclitaxel^{2,3}.

De CFH is van oordeel dat cisplatine in combinatie met pemetrexed kan worden gebruikt bij de eerstelijnsbehandeling van vergevorderde (stadium IIIB/IV), niet als plaveiselcelcarcinoom te karakteriseren niet-kleincellige longkanker. Patiënten die niet voor een behandeling met deze combinatie in aanmerking komen, kunnen worden behandeld met bevacizumab in combinatie met carboplatine en paclitaxel. Voor de behandeling van patiënten met vergevorderde, als plaveiselcel te karakteriseren niet-kleincellige longkanker gaat de voorkeur uit naar een eerstelijnsbehandeling met cisplatine in combinatie met gemcitabine, docetaxel of vinorelbine (zie het farmacotherapeutisch rapport⁴).

2.2 Aantal patiënten

De meest recente gegevens van de Nederlandse Kankerregistratie geven aan dat elk jaar gemiddeld 9.000 patiënten met longkanker worden gediagnosticeerd⁵. (2005). Van deze populatie heeft 80% niet-kleincellig longcarcinoom (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 ontwikkelen⁵ (1.620 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 (2.664 patiënten). 70% van deze patiëntengroep heeft een niet-plaveiselcelcarcinoom⁵ (1.732 patiënten). Al deze patiënten komen in aanmerking voor behandeling met de combinatie pemetrexed/cisplatine.

Volgens de NVALT wordt momenteel in de praktijk de voorkeur gegeven aan behandeling met cisplatine in combinatie met gemcitabine of docetaxel. In een klein aantal gevallen wordt, vanwege contra-indicatie voor cisplatine, gekozen voor de combinatie carboplatine met gemcitabine of docetaxel⁶. Op basis hiervan is een conservatieve schatting gemaakt van 80% cisplatine combinatietherapie en 20% carboplatine combinatietherapie⁷. Voor deze laatste groep patiënten is ook de combinatiebehandeling bevacizumab/carboplatine/paclitaxel een mogelijkheid⁷. In de praktijk zullen met name de patiënten die nu een combinatietherapie met cisplatine ontvangen in aanmerking komen voor behandeling met pemetrexed/cisplatine (1.386 patiënten). Voor de kostenprognose wordt uitgegaan van minimaal 1.386 patiënten en maximaal 1.732 patiënten die behandeld worden met de combinatie pemetrexed/cisplatine als eerstelijns behandeling.

2.3 Dosering en duur van het gebruik

De aanbevolen dosis pemetrexed bedraagt 500 mg/m² lichaamsoppervlakte, toegediend als intraveneuze infusie eens per 21-daagse cyclus. Uitgaand van een gemiddelde lichaamsoppervlakte van 1,8 m² is dit 900 mg per toediening. Voor een gemiddelde patiënt worden per cyclus 2 flacons van 500mg/m² gebruikt. De lijstprijs voor de 500 mg flacon bedraagt €1.732,80 (AIP, excl. BTW). In de registratiestudie werden mediaan 5 cycli gegeven, de aanvrager stelt dat in de praktijk 4 cycli worden gegeven en gemiddeld 4,3 cycli in de registratiestudie². In deze kostenprognose wordt uitgegaan van 4 behandelcycli.

2.4 Kosten

Pemetrexed kost per behandeling €3.465,60. Een behandelkuur van 4 behandelingen kost per gemiddelde patiënt €13.862,40.

3. Kostenprognose

Naar schatting komen er per jaar minimaal 1.386 en maximaal 1.732 patiënten in aanmerking voor behandeling met pemetrexed. Gebruik van pemetrexed voor deze indicatie kost dus in totaal ongeveer tussen de €19,2 en €24,0 miljoen per jaar. De geprognosticeerde kosten van pemetrexed voldoen hiermee aan het in de beleidsregel dure geneesmiddelen gestelde kostencriterium.

4. Referenties

1. B-tekst pemetrexed. EMA 8 april 2008 Available from URL: www.emea.eu.int/index/index1.htm
2. Scagliotti GV, Parikh P, Von Pawel J, et al. Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy-naïve patients with advanced-stage non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26:1-11.
3. 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.
4. Farmacotherapeutisch rapport pemetrexed (Alimta®) bij de indicatie niet-kleincellige longkanker
5. <http://www.ikcnet.nl/uploaded/FILES/Landelijk/Kankerregistratie/Feiten%20en%20fabels%202006/long.pdf>.
6. Brief NVALT aan VWS, 8 november 2007 (www.nvalt.nl)
7. Kostenprognose van opname van bevacizumab (Avastin®) in combinatie met platinahoudende chemotherapie voor gemetastaseerd longcarcinoom in de beleidsregel dure geneesmiddelen, 17 december 2007.

Deze tekst is door de Commissie Farmaceutische Hulp vastgesteld in haar vergadering van 22 juni 2009.

Vraagstelling doelmatigheidstoets pemetrexed (Alimta®) in combinatie met cisplatine bij de indicatie lokaal gevorderd of gemetastaseerd niet-kleincellig longcarcinoom

Samenvatting

De Commissie Farmaceutische Hulp heeft de beoordeling van de vraagstelling doelmatigheidstoets vastgesteld voor pemetrexed in combinatie met cisplatine bij de indicatie lokaal gevorderd of gemetastaseerd, niet-plaveiselcel, niet-kleincellig longcarcinoom.

Vraagstelling doelmatigheid	Wat is de doelmatigheid van pemetrexed in combinatie met cisplatine in de dagelijkse praktijk bij de eerstelijns behandeling van het vergevorderd, niet-plaveisel, niet-kleincellig longcarcinoom (3 jaar na opname in de beleidsregel).
Patiëntpopulatie	Patiënten met gevorderd niet-plaveiselcel niet-kleincellig longcarcinoom (stadium IIIB/IV).
Vergelijkende behandeling	De gebruikelijke behandeling bestaat uit cisplatine in combinatie met gemcitabine of docetaxel of, in geval van comorbiditeit voor cisplatine, uit carboplatine in combinatie met gemcitabine of docetaxel.
Effectiviteit	Het aantal gewonnen levensjaren (LYG) en het aantal voor kwaliteit van leven gecorrigeerde levensjaren (QALYs).
Kosten	Direct medische kosten.
Incrementele kosteneffectiviteit	Een kosten-utiliteitsanalyse (KUA) waarin de incrementele kosten per QALY worden uitgedrukt en een kosten-effectiviteitsanalyse (KEA), waarin de incrementele kosten per gewonnen levensjaar worden uitgedrukt.
Model	Het Nederlandse t=0 model zal worden aangepast voor de Nederlandse behandelingsituatie en zal gebruikt worden voor het vaststellen van de doelmatigheid. Kenmerken van het model zijn: <ul style="list-style-type: none">- Markov model, met 4 gezondheidstoestanden voor de eerstelijns behandeling van niet-kleincellig longcarcinoom: stabiel, respons, progressie en dood.- In de gezondheidstoestanden stabiel en respons bestaat kans op het optreden van bijwerkingen.- De cyclusduur in het model bedraagt 3 weken.- Er wordt een behandelingsfase (maximaal 6 cycli) en een periode na behandeling onderscheiden in het model voor de eerstelijns behandeling.- Naast de totale populatie patiënten met niet-kleincellig longcarcinoom, wordt onderscheid gemaakt tussen de verschillende histologie typen.- Het meenemen van meerdere eerstelijns behandelingen is mogelijk; verder is ook een uitbreiding naar tweedelijns behandeling mogelijk.
Tijdshorizon	De gegevensverzameling voor de geïnccludeerde patiënten zal maximaal 18 maanden bedragen. De tijdshorizon voor de modelanalyse zal 3 jaar bedragen.
Doelmatigheidsindicatie	De doelmatigheidsindicatie is berekend voor de verschillende niet-plaveiselcel histologie groepen via twee methoden: 1) een eenvoudige berekening en 2) het t=0 Markov model. Volgens de berekening methode zijn de kosten per gewonnen

levensjaar voor pemetrexed/cisplatine ten opzichte van gemcitabine/cisplatine €53.626 en €24.639 voor respectievelijk adenoocarcinoom en grootcellig carcinoom. De uitkomsten van het t=0 model resulteren in €71.807 en €22.032 per gewonnen levensjaar en €145.014 en €50.092 per voor kwaliteit van leven gecorrigeerd levensjaar voor respectievelijk adenoocarcinoom en grootcellig carcinoom.

Uitkomstenonderzoek

Beschrijving van de te verzamelen gegevens op basis waarvan de doelmatigheid van pemetrexed/cisplatine wordt geanalyseerd én een uitspraak over de doeltreffende toepassing van pemetrexed/cisplatine in de dagelijkse praktijk kan worden gedaan.

Gegevensverzameling doelmatigheid

Gegevens zullen worden verzameld in het op de indicatie niet-kleincellig longcarcinoom gebaseerde observationele internationale onderzoek (HISTORY). Nederland zal waarschijnlijk met 10 perifere centra participeren in HISTORY, hetgeen zal resulteren in gegevens van zo'n 70-100 Nederlandse patiënten. In HISTORY zullen niet eerder behandelde patiënten met vergevorderd niet-kleincellig longcarcinoom geïnccludeerd worden, ongeacht het histologietype, waarbij de gegevens voor alle relevante eerstelijns behandelingsopties verzameld worden.

De volgende gegevens worden verzameld:

- Patiënt en ziektekenmerken: oa. leeftijd, geslacht, stadium longkanker, tumor histologie, conditie patiënt.
- Behandelkenmerken: oa. 1^e lijnsbehandeling, start behandeling, dosis, frequentie en duur, reden(en) voor staken behandeling, eventuele vervolgbehandelingen
- Effectiviteit: totale overleving en progressie vrije overleving.
- Medische consumptie betreffende diagnose, behandeling, toxiciteit en progressie, uitsluitend gericht op de direct medische kosten.

De gegevens worden verzameld via een case report form (CRF). De analyse vindt plaats voor elk van de afzonderlijke histologie typen: plaveiselcelcarcinoom, adenocarcinoom, grootcellig carcinoom en niet kleincellig longcarcinoom met onduidelijke histologie.

Gegevensverzameling doeltreffende toepassing

De gegevens die verzameld worden in het observationele onderzoek kunnen ook gebruikt worden voor het vaststellen van de doeltreffende toepassing, waarbij de centrale vraag is 'bij welke histologie groepen en met welke dosering en behandelduur pemetrexed/cisplatine en de andere eerstelijns behandelingen het beste kunnen worden toegepast in de dagelijkse klinische praktijk'. De aandacht gaat hierbij met name uit naar de efficiëntie van de goede histologietypering.

Duur gegevensverzameling

De observationale studie HISTORY zal naar verwachting starten in 2009, waarbij gedurende 2 jaar patiënten met vergevorderd niet-kleincellig longcarcinoom die voor een eerste lijnsbehandeling in aanmerking komen worden geïnccludeerd en maximaal voor 18 maanden worden gevolgd.

Randvoorwaarden en knelpunten

- De timing en opzet van de observationele studie HISTORY;
- De participatie van artsen en behandelcentra voor het Nederlandse cohort;
- De compleetheit van de verzamelde gegevens in het CRF;
- Representativiteit van de deelnemende patiënten voor wat

- betreft histologie type voor de Nederlandse populatie;
- Het aantal met pemetrexed behandelde patiënten en het vóórkomen van andere eerste lijnsbehandelingen.

Lopend onderzoek en aanvullende gegevens

De aanvrager beschrijft een aantal lopende studies met pemetrexed. Deze studies betreffen andere indicaties dan de eerste lijnsbehandeling bij niet kleincellig longcarcinoom en zullen niet worden gebruikt bij het onderbouwen van de doelmatigheid op t=3.

Eindconclusie

De CFH is van oordeel dat de vraagstelling doelmatigheid voor pemetrexed in combinatie met cisplatine voor de eerstelijnsbehandeling van patiënten met gevorderd niet-plaveisel niet-kleincellig longcarcinoom voldoende is uitgewerkt. De volgende punten behoeven volgens de CFH aandacht:

- De doelmatigheidsindicatie dient via één methode te worden berekend, bij voorkeur via het t=0 Markov model.
- Op basis van het t=0 model dienen de kritische parameters middels een 'value of information analyse' te worden bepaald.
- Er dient duidelijk te worden aangegeven welke aanpassingen aan het t=0 model zijn gedaan voor het berekenen van de doelmatigheid op t=3 in het uiteindelijke dossier.
- Er dient inzichtelijk te worden gemaakt in hoeverre de lagere frequentie van het maken van CT scans in de praktijk mogelijk het meten van de effectiviteit van de behandeling (en ook de doelmatigheid) kan beïnvloeden.
- Er dient te worden aangegeven uit welke bron de utiliteiten verkregen worden ten behoeve van het vaststellen van de doelmatigheid en dit te motiveren.
- Er dient te worden beschreven in het uiteindelijke dossier welke Nederlandse centra participeren in HISTORY.

1. Inleiding

Het NZa heeft het CVZ verzocht advies uit te brengen over de voorlopige opname in de beleidsregel dure geneesmiddelen van pemetrexed (Alimta®) in combinatie met cisplatine. De toetsing door het CVZ betreft de therapeutische waardebepaling, de kostenprognose en de vraagstelling van de doelmatigheidstoets van pemetrexed, conform de richtlijnen voor farmaco-economisch onderzoek.¹⁻³ Het uitgangspunt voor de doelmatigheidstoets vormt de patiëntenpopulatie waarvoor pemetrexed 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, de kosteneffectiviteit, van pemetrexed 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 de 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
- Onderzoeksverhaal
- Onderzoeksopect: patiëntenpopulatie, vergelijkende behandeling, uitkomstmaten effectiviteit en kosten, tijdschik, methode gegevensverzameling, model, aanvullende gegevens
- 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 kosten criterium gebruikt worden om tot een oordeel over de definitieve plaatsing van pemetrexed in de beleidsregel dure geneesmiddelen te komen.

2. Literatuuronderzoek

Begin 30 mei 2008 is een literatuuronderzoek ter ondersteuning van de aanvraag uitgevoerd in PubMed. Op basis van de zoektermen 'pemetrexed' of 'Alimta' en 'non small cell lung cancer' in combinatie met de zoektermen 'cost' of 'utility' of 'cost-effectiveness' of 'cost-benefit' of 'treatment costs' zijn 22 referenties gevonden, die echter geen van allen betrekking hadden op de eerstelijns behandeling van niet-kleincellig longcarcinoom (NSCLC). Het artikel van Carlson et al. 2008⁴ beschrijft een besliskundig model voor de tweedelijns behandeling van NSCLC, waarvan gebruik gemaakt zal worden voor de verdere aanpassingen van het huidige t=0 model.

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 pemetrexed bij de geregistreerde indicatie in de dagelijkse praktijk doelmatig is; dat wil zeggen dat de investering in pemetrexed 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 pemetrexed in de dagelijkse praktijk (secundair doel).

Bij de voorlopige opname van pemetrexed in de beleidsregel dure geneesmiddelen (t=0) dient de aanvrager een vraagstelling doelmatigheidstoets op te stellen. Een onderdeel van deze vraagstelling is een schatting van de incrementele kosteneffectiviteit van pemetrexed in vergelijking met de vergelijkende behandeling, de doelmatigheidsindicatie. 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 pemetrexed op t=0 maar is 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 vooral 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 pemetrexed in vergelijking tot de standaard therapie in de dagelijkse praktijk vast te stellen.

De aanvrager heeft een doelmatigheidsindicatie voor eerste lijnsbehandeling met pemetrexed/cisplatine ten opzichte van gemcitabine/cisplatine voor Nederland gegeven gebaseerd op twee methoden: 1) een berekening berekening en 2) een berekening middels het bijgeleverde t=0 model⁵. Het voorstel voor het uitkomstenonderzoek richt zich zowel op de gegevensverzameling ten behoeve van de doelmatigheid op t=3 jaar als op de doeltreffende toepassing van pemetrexed/cisplatine.

Conclusie: De aanvrager heeft een Nederlandse doelmatigheidsindicatie en het uitkomstenonderzoek ten behoeve van de doelmatigheid en de doeltreffende toepassing in de vraagstelling beschreven.

4. Doelmatigheidsindicatie

De doelmatigheidsindicatie zoals berekend middels de berekening is direct gebaseerd op de algehele overlevingsgegevens voor pemetrexed/cisplatine ten opzichte van gemcitabine/cisplatine en de kosten die gepaard gaan met medicatie, toediening van medicatie en behandeling van graad 3-4 bijwerkingen zoals beschreven in de fase III klinische studie JDMB⁶. De berekening middels het t=0 model is eveneens gebaseerd op de JDMB studie, waarbij naast algehele overlevingsgegevens

ook utiliteiten uit een Engelse studie⁷ in het model worden geanalyseerd. Het t=0 model zal enigzins worden aangepast en dan gebruikt worden voor de berekening van de doelmatigheid op t=3 jaar. De modelstructuur, de gebruikte gegevens, de aannames en de resultaten op basis van het t=0 model zijn uitgebreid beschreven in de aanvraag⁵. Het elektronische model is ook bijgeleverd. Op basis van de uitgevoerde analyses worden de kritische parameters aangewezen die een grote impact hebben op de incrementele kosteneffectiviteitsratio en waarnaar nader onderzoek zou moeten uitgaan voor het vaststellen van de doelmatigheid op t=3.

In de paragrafen van dit hoofdstuk zal de doelmatigheidsindicatie die gebaseerd is op het t=0 Markov model worden besproken, aangezien dit model gebruikt gaat worden voor het t=3 dossier.

4.1 Patiëntenpopulatie

De patiëntenpopulatie die wordt benoemd in de doelmatigheidsindicatie betreft de geregistreerde indicatie niet-plaveiselcel niet-kleincellig longcarcinoom, met specifieke aandacht voor de histologische subgroepen adenocarcinoom en grootcellig carcinoom (populatie uit de JMDB studie⁶)

4.2 Vergelijkende behandeling

Voor de doelmatigheidsindicatie is pemetrexed/cisplatine vergeleken met gemcitabine/cisplatine.

4.3 Uitkomstmaten – effectiviteit en kosten

De primaire uitkomstmaat genoemd bij de doelmatigheidsindicatie is het aantal gewonnen levensjaren (LYG). Hiervoor zijn de mediane overlevingsgegevens gebruikt uit de JMDB studie⁶. De IKER berekent de incrementele kosten per gewonnen levensjaar en de incrementele kosten per voor kwaliteit van leven gecorrigeerd levensjaar. Bij de vaststelling van de kosten worden alleen de direct medische kosten van medicatie, toediening, en kosten van behandeling van graad 3-4 bijwerkingen meegenomen.

4.4 Tijdshorizon

Voor de kosteneffectiviteitsanalyse is een farmaco-economisch model gebruikt met een tijdshorizon van 3 jaar.

4.5 Model

Het Nederlandse t=0 model zal worden aangepast voor de Nederlandse behandelings situatie en zal gebruikt worden voor het vaststellen van de doelmatigheid. Kenmerken van het model zijn:

- Markov model, met 4 gezondheidstoestanden voor de eerstelijns behandeling van niet-kleincellig longcarcinoom: stabiel, respons, progressie en dood.
- In de gezondheidstoestanden stabiel en respons bestaat kans op het optreden van bijwerkingen.
- De cyclusduur in het model bedraagt 3 weken.
- Er wordt een behandelingsfase (maximaal 6 cycli) en een periode na behandeling onderscheiden in het model voor de eerstelijns behandeling.
- Naast de totale populatie patiënten met niet-kleincellig longcarcinoom, wordt onderscheid gemaakt tussen de verschillende histologie typen.

Het meenemen van meerdere eerstelijns behandelingen is mogelijk; verder is ook een uitbreiding naar tweedelijns behandeling mogelijk.

In het t=0 model worden voor het berekenen van de QALY utiliteiten gebruikt uit een Engelse studie waarbij de waardering vanuit het maatschappelijk perspectief plaats vond voor gezondheidstoestanden en bijwerkingen behorend bij de tweedelijnsbehandeling van niet-kleincellig longcarcinoom. Het gebruik van deze utiliteiten en disutiliteiten lijkt valide. De gedane aannames 1) de disutiliteit voor het hebben van een bijwerking duurt slechts 1 behandelingscyclus en 2) tijdens een behandelingscyclus kan maar één bijwerking tegelijkertijd optreden ('mutually exclusive'), zijn een simplificering van de werkelijkheid. De aanvraager laat zien dat de accumulering van het aantal bijwerkingen in het model en de bepaling van de disutiliteit ten gevolge van een bijwerking voor een vaste cyclusperiode in het model redelijk overeenkomen met de klinische studie gegevens. De impact van de tweede aanname wordt geanalyseerd in een gevoeligheidsanalyse waaruit blijkt dat een verandering in disutiliteit een bescheiden impact op de incrementele kosteneffectiviteit heeft.

De medicatiekosten voor de vitamine B12 suppletie zijn slechts €1,42 (AIP, exclusief BTW) per behandeling van 2 keer 1mg gedurende 4 cycli. en daarmee te verwaarlozen ten opzichte van de totale behandelkosten.

Op basis van het t=0 model zijn de volgende kritische parameters te benoemen: de algehele overleving en de progressievrije overleving, alsmede de kosten van de chemotherapie en de analyseperiode. De CFH merkt op dat de kritische parameters idealiter middels een 'value of information analyse' dienen te worden bepaald, waarbij het t=0 model gebruikt wordt. Op deze wijze dient de gegevensverzameling die in het uitkomstenonderzoek plaats vindt ten behoeve van de vaststelling van de doelmatigheid te worden onderbouwd. De aanvrager onderkent dit en stelt dat de voor de 'value of information analyse' benodigde structurele aanpassingen in het internationale model niet op korte termijn realiseerbaar waren.

4.6 Incrementele kosteneffectiviteit op t=0 jaar

De doelmatigheidsindicatie is berekend voor de verschillende niet-plaveiselcel histologie groepen via twee methoden: 1) een eenvoudige berekening en 2) het t=0 model. Volgens de berekening methode zijn de kosten per gewonnen levensjaar voor pemetrexed/cisplatine ten opzichte van gemcitabine/cisplatine €53.626 en €24.639 voor respectievelijk adenoomcarcinoom en grootcellig carcinoom. De uitkomsten van het t=0 model resulteren in €71.807 en €22.032 per gewonnen levensjaar en €145.014 en €50.092 per voor kwaliteit van leven gecorrigeerd levensjaar voor respectievelijk adenoomcarcinoom en grootcellig carcinoom. Voor adenoomcarcinoom ligt de doelmatigheidsindicatie via het t=0 model hoger dan die via de berekening, terwijl voor grootcellig longcarcinoom de verschillen weliswaar minder groot maar wel omgekeerd zijn. De aanvrager geeft aan dat deze verschillen inherent zijn aan de gekozen methode en tijdshorizon. Zo zijn in de berekening alleen gegevens over de totale overleving meegenomen terwijl in het Markov model ook gegevens over respons en progressie zijn meegenomen.

Conclusie: De aanvrager heeft een doelmatigheidsindicatie uitgewerkt. De CFH is van oordeel dat deze doelmatigheidsindicatie relevant is voor Nederland en dat het t=0 model in principe goed bruikbaar is voor het vaststellen van de doelmatigheid op t=3 jaar. De CFH merkt op dat de doelmatigheidsindicatie via één methode dient te worden berekend, bij voorkeur via het t=0 model. Op basis van dit t=0 model dienen de kritische parameters middels een 'value of information analyse' te worden bepaald. De aanvrager dient verder aandacht te besteden aan de opgemerkte punten in de eindconclusie van het rapport

5. Uitkomstenonderzoek

Het door de aanvrager beschreven uitkomstenonderzoek wordt gebruikt om de incrementele kosteneffectiviteit van pemetrexed/cisplatine in de dagelijkse praktijk vast te stellen en de doelmatige toepassing van pemetrexed/cisplatine in de dagelijkse Nederlandse praktijk te bepalen.

5.1. Patiëntenpopulatie

Patiënten die een eerstelijns behandeling krijgen voor niet-kleincellig longcarcinoom komen in aanmerking voor deelname aan de HISTORY studie – het op de indicatie NSCLC gebaseerde prospectieve internationale uitkomstenonderzoek. De gegevens zullen geanalyseerd worden per histologietype en behandelingsmodaliteit. De patiëntinclusiecriteria voor HISTORY zijn: 1) histologische of cytologische diagnose van NSCLC stadium IIIb/IV; 2) initiatie van 1^e lijnsbehandeling van gevorderd NSCLC met een platina bevattende doublet chemotherapie; 3) 18 jaar of ouder; 4) geen gelijktijdige deelname aan andere studies. Er zullen ook gegevens van buitenlandse patiënten worden gebruikt., waarbij beoogd wordt zowel analyses op basis van deze buitenlandse gegevens als op basis van de Nederlandse patiënten uit te voeren. Punt van aandacht is de vergelijkbaarheid van deze gegevens met die van de Nederlandse patiënten. Als uitsluitend gegevens van Nederlandse patiënten gebruikt gaan worden zullen naar verwachting maar weinig gegevens beschikbaar zijn voor de verschillende histologietypes en de verschillende behandelingsmodaliteiten.

5.2. Vergelijkende behandeling

De vergelijkende behandeling bestaat uit cisplatine in combinatie met gemcitabine of docetaxel, of in geval van contra-indicatie voor cisplatine uit carboplatine in combinatie met gemcitabine of docetaxel. Hiernaast zijn ook de volgende behandelingen mogelijk: cisplatine in combinatie met vinorelbine of paclitaxel, carboplatine in combinatie met vinorelbine, en de combinaties carboplatine/paclitaxel/ bevacizumab of cisplatine/gemcitabine/bevacizumab. In het uitkomstenonderzoek zullen alle mogelijke behandelingen worden meegenomen.

5.3 Gegevens uitkomstenonderzoek ten behoeve van doelmatigheid

Gegevens zullen worden verzameld in het op de indicatie niet-kleincellig longcarcinoom gebaseerde observationele internationale onderzoek (HISTORY). Nederland zal waarschijnlijk met 10 perifere centra participeren in HISTORY, hetgeen zal resulteren in gegevens van zo'n 70-100 Nederlandse patiënten. In HISTORY zullen niet eerder behandelde patiënten met vergevorderd niet-kleincellig longcarcinoom geïnccludeerd worden, ongeacht het histologietype, waarbij de gegevens voor alle mogelijke eerstelijns behandelingsopties verzameld worden.

De volgende gegevens worden verzameld:

- Patiënt en ziektekenmerken: oa. leeftijd, geslacht, stadium longkanker, tumor histologie, conditie patiënt.
- Behandelkenmerken: oa. 1^e lijnsbehandeling, start behandeling, dosis, frequentie en duur, reden(en) voor staken behandeling, eventuele vervolgbehandelingen
- Effectiviteit: totale overleving en progressie vrije overleving.
- Medische consumptie betreffende diagnose, behandeling, toxiciteit en progressie, uitsluitend gericht op de direct medische kosten.

De gegevens worden verzameld via een case report form (CRF). De analyse vindt plaats voor elk van de afzonderlijke histologie typen: plaveiselcelcarcinoom, adenocarcinoom, grootcellig carcinoom en niet kleincellig longcarcinoom met onduidelijke histologie.

5.4 Model

Het voor Nederland ontwikkelde t=0 Markov model zal enigzins worden aangepast voor het vaststellen van de doelmatigheid. De CFH is van oordeel dat dit model in principe goed bruikbaar is.

5.5 Vaststelling van de incrementele kosteneffectiviteit op t=3 jaar

Een kosten-utiliteitsanalyse (KUA) waarin de incrementele kosten per QALY worden uitgedrukt en een kosten-effectiviteitsanalyse (KEA), waarin de incrementele kosten per gewonnen levensjaar worden uitgedrukt van pemetrexed/cisplatine bij gevorderd niet-plaveisel niet-kleincellig longcarcinoom zal volgens de aanvager worden berekend op t=3 jaar op basis het aangepaste t=0 model.

In het model zullen de gegevens uit de de JMDB studie en de HISTORY studie worden geanalyseerd. Voor de utiliteiten zal gebruik gemaakt worden van reeds bestaande bronnen, ofwel de UCB studie ofwel bronnen zoals beschreven in het artikel van Carlsson^{4,7}. De HISTORY studie zal als primaire uitkomst gegevens over de algehele overleving opleveren, daarnaast worden progressie vrije overleving en beste algehele respons verzameld.

5.6 Doeltreffende toepassing van het geneesmiddel in de dagelijkse praktijk

De gegevens die verzameld worden in het observationele onderzoek HISTORY kunnen ook gebruikt worden voor het vaststellen van de doeltreffende toepassing, waarbij de centrale vraag is 'bij welke histologie groepen en met welke dosering en behandeluur pemetrexed/cisplatine en de andere eerstelijns behandelingen het beste kunnen worden toegepast in de dagelijkse klinische praktijk'. De aandacht gaat hierbij met name uit naar de efficiëntie van de goede histologie typing.

Conclusie: De CFH is van oordeel dat de aanvager de opzet van het uitkomstenonderzoek op een aantal punten nader moet uitwerken:

- U dient duidelijk aan te geven welke aanpassingen aan het t=0 model zijn gedaan voor het berekenen van de doelmatigheid op t=3 in het uiteindelijke dossier.
- De aanvager dient aan te geven welke bronnen voor de utiliteiten gebruikt zullen worden. Waarbij tevens de gedane aanames betreffende de utiliteiten voor het t=3 model en de gebruikte utiliteitsgegevens onderbouwd moeten worden.

- De respons op de behandeling kan vanwege de lagere frequentie van het maken van CT scans in de praktijk mogelijk lastig meetbaar zijn in het observationele onderzoek. U dient aan te geven hoe u met dit gegeven om gaat bij het vaststellen van de doelmatigheid.

6. Uitvoerbaarheid

In principe is het voorgestelde uitkomstenonderzoek goed uitvoerbaar. Het is vooralsnog onduidelijk wat de participatie van de beroepsgroep is, in welke behandelcentra het onderzoek zal worden uitgevoerd en wanneer het onderzoek start.

7. Knelpunten en randvoorwaarden

De aanvrager geeft de volgende knelpunten en/of randvoorwaarden aan:

- De timing en opzet van de observationele studie HISTORY;
- De participatie van artsen en behandelcentra voor het Nederlandse cohort;
- De compleetheit van de verzamelde gegevens in het CRF;
- Representativiteit van de deelnemende patiënten voor wat betreft histologie type voor de Nederlandse populatie;
- Het aantal met pemetrexed behandelde patiënten en het voorkomen van andere eerste lijnsbehandelingen

Conclusie: De CFH onderschrijft deze knelpunten.

8. Bestaand en lopend onderzoek

De aanvrager beschrijft een aantal lopende studies met pemetrexed. Deze studies betreffen andere indicaties dan de eerste lijnsbehandeling bij niet-kleincellig longcarcinoom en zullen niet worden gebruikt bij het onderbouwen van de doelmatigheid op t=3.

9. Eindconclusie

De CFH is van oordeel dat de vraagstelling doelmatigheid voor pemetrexed in combinatie met cisplatine voor de eerstelijns behandeling van patiënten met gevorderd niet-plaveisel niet-kleincellig longcarcinoom voldoende is uitgewerkt. De volgende punten behoeven volgens de CFH aandacht:

- De doelmatigheidsindicatie dient via één methode te worden berekend, bij voorkeur via het t=0 Markov model.
- Op basis van het t=0 model dienen de kritische parameters middels een 'value of information analyse' te worden bepaald.
- Er dient duidelijk te worden aangegeven welke aanpassingen aan het t=0 model zijn gedaan voor het berekenen van de doelmatigheid op t=3 in het uiteindelijke dossier.
- Er dient inzichtelijk te worden gemaakt in hoeverre de lagere frequentie van het maken van CT scans in de praktijk mogelijk het meten van de effectiviteit van de behandeling (en ook de doelmatigheid) kan beïnvloeden.
- Er dient te worden aangegeven uit welke bron de utiliteiten verkregen worden ten behoeve van het vaststellen van de doelmatigheid en dit te motiveren.
- Er dient te worden beschreven in het uiteindelijke dossier welke Nederlandse centra participeren in HISTORY.

10. Literatuur

1. Richtlijnen voor farmaco-economisch onderzoek, geactualiseerde versie. April 2006, Diemen, College voor Zorgverzekeringen.
2. Kujipers 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 richtlijnprestaties voor economische evaluaties in de gezondheidszorg. 2000. Diemen, College voor Zorgverzekeringen.
4. Carlson JJ et al. Comparative clinical and economic outcomes of treatments for refractory non-small cell lung cancer (NSCLC). Lung Cancer 2008, doi:10.1016/j.lungcan.2007.12.023.

5. Cost-effectiveness model for first-line treatment of NSCLC: Netherlands. Fourth Hurdle Consulting Ltd. 8 juli 2008.
6. Scagliotti GV, Parikh P, Von Pawel J, et al. Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy-naïve patients with advanced-stage non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26:1-11.
7. Nafees B, Stafford M, Dewilde S et al. Health State Utilities for Non Small Cell Lung Cancer. UBC, Report no: M2-2873, 2006.

Deze tekst is door de Commissie Farmaceutische Hulp vastgesteld in haar vergadering van 22 juni 2009.