

Aan de minister van Volksgezondheid,
Welzijn en Sport
Postbus 20350
2500 EJ 's Gravenhage

Uw brief van
7 augustus 2009

Uw kenmerk
farmatec/FZ-2948336

Datum
15 januari 2010

Ons kenmerk
ZA/2010005031

Behandeld door
M. van der Graaff

Doorkiesnummer
(020) 797 88 92

Onderwerp
CFH-rapport 09/28: gefitinib (Iressa®)

Geachte heer Klink,

In de brief van 7 augustus heeft u het College voor zorgverzekeringen (CVZ) verzocht om een inhoudelijke toetsing uit te voeren met betrekking tot gefitinib (Iressa®). De Commissie Farmaceutische Hulp (CFH) heeft deze beoordeling inmiddels afgerond. De overwegingen hierbij treft u aan in het CFH-rapport 09/28 dat als bijlage is toegevoegd.

Gefitinib is geregistreerd voor de behandeling van volwassen patiënten met lokaal gevorderde of gemetastaseerde niet-kleincellige longkanker met activerende EGFR TK-mutaties. Het product is beschikbaar in de vorm van tabletten bevattende 250 mg gefitinib per tablet.

Bij de behandeling van lokaal vergevorderd of gemetastaseerd NSCLC is de toepassing van gefitinib beperkt tot patiënten met een activerende EGFR TK-mutatie. Op basis van de eerder genoemde fase-III studie en een meta-analyse bij patiënten met activerende EGFR TK-mutaties is het aannemelijk dat de effectiviteit van gefitinib niet verschilt in de verschillende lijnen van behandeling. Behandeling met gefitinib na behandeling met erlotinib en vice versa is, gezien de mogelijke kruisresistentie, echter niet wenselijk. Op basis van indirecte vergelijking heeft gefitinib een therapeutische waarde die gelijk is aan die van erlotinib.

Gefitinib (Iressa®) is onderling vervangbaar met erlotinib (Tarceva®) en kan daarom samen met erlotinib in een nieuwe vorm worden geplaatst op bijlage 1A van de Regeling zorgverzekering. Voor gefitinib is de standaarddosis 250 mg en voor erlotinib 150 mg.

Hoogachtend,

dr. A. Boer
Lid Raad van Bestuur

Rapport

CFH-rapport 09/28

gefitinib (Iressa®)

**vast gesteld in de CFH-vergadering van 11
januari 2010**

Uitgave

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

Volgnummer

29112929

Afdeling

Zorgadvies

Auteur

Dr. M. van der Graaff

Doorkiesnummer

Tel. (020) 797 8892

Bestellingen

Inhoud:

pag.

1	1.	Inleiding
2	2.	Nieuwe chemische verbinding
2	2.a.	gefitinib (Iressa®)
2	2.a.1.	Voorstel fabrikant
2	2.a.2.	Beoordeling opname in het GVS
2	2.a.3.	Beoordeling criteria onderlinge vervangbaarheid
3	2.a.4.	Conclusie onderlinge vervangbaarheid
3	2.a.5.	Standaarddosering
3	2.a.6.	Conclusie plaats in het GVS
3	2.a.7.	Literatuur
4	3.	Conclusie

Bijlage(n)

1. Brief van de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport d.d. 7 augustus 2009
2. Farmacotherapeutisch rapport Iressa®

1. Inleiding

In de brief van 7 augustus 2009 verzoekt de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport het College voor zorgverzekeringen een inhoudelijke toetsing uit te voeren over gefitinib (Iressa®).

2. Nieuwe chemische verbinding

2.a. gefitinib (Iressa®)

Samenstelling

Gefitinib (250 mg) in filmomhulde tablet voor orale toediening.

Geregistreerde indicatie

De behandeling van volwassen patiënten met lokaal gevorderde of gemetastaseerde niet-kleincellige longkanker met activerende EGFR TK-mutaties.

2.a.1. Voorstel fabrikant

De fabrikant stelt voor gefitinib in één cluster te plaatsen op bijlage 1A van de Regeling zorgverzekering samen met erlotinib (Tarceva®) dat nu is opgenomen op bijlage 1B.

2.a.2. Beoordeling opname in het GVS

Om de plaats van een geneesmiddel in het GVS te kunnen vaststellen moet eerst worden beoordeeld of het onderling vervangbaar is met reeds in het GVS opgenomen geneesmiddelen. Voor de onderlinge vervangbaarheid komt alleen de tyrosinekinaserepmer erlotinib in aanmerking. Dit is het andere in het GVS opgenomen geneesmiddel dat is geregistreerd voor de behandeling van lokaal gevorderde of gemetastaseerde niet-kleincellige longkanker bij patiënten met activerende EGFR-TK mutaties.

2.a.3. Beoordeling criteria onderlinge vervangbaarheid

Gelijksoortig indicatiegebied

Gefitinib is geregistreerd voor de behandeling van volwassen patiënten met lokaal gevorderde of gemetastaseerde niet-kleincellige longkanker met activerende EGFR TK-mutaties. Het betreft zowel patiënten die niet eerder met chemotherapie zijn behandeld (eerstelij n) als degenen die wel eerder met chemotherapie zijn behandeld (tweede lij n).

Erlotinib is geregistreerd voor de behandeling van patiënten met lokaal gevorderde of gemetastaseerde niet-kleincellige longkanker na falen van tenminste één voorafgaand chemotherapie regime (tweede lij n). Er zijn daarnaast minstens twee klinische onderzoeken met erlotinib gepubliceerd waaruit blijkt dat erlotinib ook in de eerstelij n bij patiënten met activerende EGFR TK-mutaties nuttig is.

Het gebruik van gefitinib is beperkt tot patiënten met een activerend EGFR TK-mutaties. De rubriek 'indicaties' van de SPC van erlotinib vermeldt expliciet dat er geen overlevingsvoordeel of ander klinisch relevant effect van de behandeling is waargenomen bij patiënten met EGFR-negatieve tumoren.

Conclusie: gefitinib en erlotinib hebben een gelijksoortig indicatiegebied.

Gelijke toedieningsweg

Gefitinib en erlotinib zijn oraal toepasbaar.

Conclusie: gefitinib en erlotinib hebben een gelijke toedieningsweg.

Bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie

Gefitinib en erlotinib zijn bestemd voor gebruik door volwassenen.

Conclusie: gefitinib en erlotinib zijn bestemd voor toepassing bij dezelfde leeftijdscategorie.

Klinische relevante verschillen in eigenschappen

Het aangrijpingspunt van gefitinib en erlotinib is gelegen op het intracellulaire kinasedomein van de EGFR. Beide middelen blokkeren voor zover bekend hoofdzakelijk de signaaloverdracht van de EGFR, in het bijzonder van EGFR met een activerende TK-mutatie. Gefitinib en erlotinib zijn bij patiënten zonder activerende EGFR TK-mutatie niet werkzaam.

Op basis van indirecte vergelijking kan men concluderen dat in gerandomiseerde klinische onderzoeken gefitinib en erlotinib vergelijkbaar effectief zijn gebleken. Beide middelen waren het meest effectief bij vrouwen, niet-rokers, patiënten met broncho-alveolaire of adenocarcinomen en Oost-Aziatische patiënten. Onder hen bevinden zich naar verhouding de meeste patiënten met activerende EGFR TK-mutaties.

De bijwerkingenprofielen van gefitinib en erlotinib zijn vergelijkbaar.

Conclusie: bij patiënten met activerende EGFR TK-mutaties is er tussen gefitinib en erlotinib geen sprake van klinisch relevante verschillen in eigenschappen.

2.a.4. Conclusie onderlinge vervangbaarheid

Op grond van het bovenstaande is gefitinib onderling vervangbaar met erlotinib.

2.a.5. Standaarddosering

Voor gefitinib en erlotinib heeft de WHO geen DDD vastgesteld. Volgens de SPC is de aanbevolen dosering van gefitinib eenmaal daags één tablet van 250 mg. De standaarddosering van gefitinib bedraagt dus 250 mg. Volgens de SPC is de aanbevolen dosering van erlotinib eenmaal daags één tablet van 150 mg. De standaarddosering van erlotinib bedraagt dus 150 mg.

2.a.6. Conclusie plaats in het GVS

Gefitinib is onderling vervangbaar met erlotinib en kan daarom samen met erlotinib op de bijlage 1A van de Regeling zorgverzekeringen worden geplaatst. De standaarddosering van gefitinib is 250 mg. De standaarddosering van erlotinib is 150 mg.

2.a.7. Literatuur

Zie het Farmacotherapeutisch rapport gefitinib voor de toepassing bij gevorderd NSCLC.

3. Conclusie

Gefitinib (Iressa®) is onderling vervangbaar met erlotinib (Tarceva®) en kan daarom samen met erlotinib in een nieuwe vormen groep worden geplaatst op bijlage 1A van de Regeling zorgverzekering. Voor gefitinib is de standaarddosis 250 mg en voor erlotinib 150 mg.

De Voorzitter van de Commissie
Farmaceutische Hulp

De Secretaris van de Commissie
Farmaceutische Hulp

Prof. dr. J.H.M. Schellens

Dr. M. van der Graaff

Farmacotherapeutisch rapport gefitinib (Iressa®) bij de indicatie lokaal gevorderde of gemetastaseerde niet-kleincellige longkanker

1. Samenvatting

De Commissie Farmaceutische Hulp (CFH) heeft een farmacotherapeutisch rapport vastgesteld voor het geneesmiddel gefitinib (Iressa®). Voor de bepaling van de therapeutische waarde als eerstelijnsbehandeling van lokaal gevorderde of gemetastaseerde niet-kleincellige longkanker is gefitinib vergeleken met een platinadoublet. Voor toepassing bij reeds eerder met een platinadoublet behandelde patiënten (2^e en 3^e lijn) is gefitinib vergeleken met docetaxel, erlotinib en pemetrexed.

Effectiviteit: Op basis van één studie liet gefitinib als eerstelijnsbehandeling ten opzichte van carboplatine/paclitaxel een langere progressievrije overleving zien bij patiënten met activerende EGFR TK-mutaties, maar de gegevens over een mogelijk effect op de algehele overleving zijn nog niet beschikbaar. Verder liet gefitinib in meerdere studies bij deze specifieke patiëntengroep als tweedelijnsbehandeling ten opzichte van docetaxel een langere progressievrije overleving zien, maar geen langere algehele overleving. Indirecte vergelijking wijst op een vergelijkbare effectiviteit van gefitinib en erlotinib als tweedelijnsbehandeling bij patiënten met activerende EGFR TK-mutaties. Als derdelijnsbehandeling was gefitinib minder effectief dan docetaxel bij deze niet op mutaties geselecteerde populatie.

Bijwerkingen: De belangrijkste bijwerkingen van gefitinib zijn huidreacties, diarree, misselijkheid, braken, mondslijmvliesontsteking, gebrek aan eetlust, lichamelijke zwakte, benauwdheid en hoesten. Het bijwerkingenprofiel van gefitinib en erlotinib is vergelijkbaar. Omdat hematologische bijwerkingen, ernstige diarree en haaruitval nauwelijks voorkomen, is het bijwerkingenprofiel van gefitinib en erlotinib gunstiger dan dat van platinadoublet, docetaxel en, in mindere mate, dan van pemetrexed.

Kwaliteit van leven: De eerstelijnsbehandeling van gefitinib leidde bij patiënten met activerende EGFR TK-mutaties tot een sterkere verbetering van de symptoomscore en de kwaliteit van leven dan een platinadoublet.

Ervaring: Met gefitinib is voldoende ervaring opgedaan

Toepasbaarheid en gebruiksgemak: Binnen de indicatie zijn gefitinib en erlotinib breed en, anders dan docetaxel en pemetrexed, oraal toepasbaar.

Eindconclusie therapeutische waarde

Bij de behandeling van lokaal vergevorderd of gemetastaseerd NSCLC is de toepassing van gefitinib beperkt tot patiënten met een activerende EGFR TK-mutatie. Op basis van de eerder genoemde fase-III studie en een meta-analyse bij patiënten met activerende EGFR TK-mutaties is het aannemelijk dat de effectiviteit van gefitinib niet verschilt in de verschillende lijnen van behandeling. Behandeling met gefitinib na behandeling met erlotinib en vice versa is, gezien de mogelijke kruisresistentie, echter niet wenselijk. Op basis van een indirecte vergelijking heeft gefitinib een therapeutische waarde die gelijk is aan die van erlotinib.

2. Inleiding

Geneesmiddel	Gefitinib
Samenstelling	Gefitinib, tablet 250 mg.
Geregistreerde indicatie	De behandeling van volwassen patiënten met lokaal gevorderde of gemetastaseerde niet-kleincellige longkanker met activerende EGFR TK-mutaties.
Dosering	Eenmaal daags één tablet van 250 mg.
Werkingsmechanisme	Gefitinib is een selectieve remmer van EGFR-Tyrosinase (TK), met

	name als daarin mutaties voorkomen
Bijzonderheden	Docetaxel en pemetrexed zijn voor toepassing bij de behandeling van NSCLC toegelaten tot resp. voorgedragen voor de 'Beleidsregel dure geneesmiddelen in ziekenhuizen'.

Zie voor uitgebreide informatie over gefitinib de preparaattekst die zal verschijnen in de eerstvolgende (elektronische) versie van het Farmacotherapeutisch Kompas (www.fk.cvz.nl).

3. Uitgangspunten beoordeling

3.a. Toepassingsgebied

Jaarlijks stelt men in ons land bij meer dan 9.000 patiënten longkankervast. Daarmee is deze aandoening één van de meest voorkomende maligne ziekten. Ongeveer 85% heeft niet-kleincellige longkanker ('non-small cell lung cancer' ofwel 'NSCLC') dat vaker bij mannen dan bij vrouwen voorkomt. Bij ongeveer driekwart van de patiënten is de ziekte bij diagnose al lokaal gevorderd of gemetastaseerd, zodat de algehele overleving slechts ongeveer acht maanden is. Na vijf jaar is van alle patiënten nog 13% in leven, terwijl dit voor degenen met lokaal gevorderde of gemetastaseerde NSCLC minder dan 5% is. In de afgelopen jaren zijn deze cijfers maar in beperkte mate verbeterd.¹⁻⁵

Behandeling vroege NSCLC

In de vroege stadia vindt de behandeling van NSCLC voornamelijk plaats met chirurgie en radiotherapie. Vaak voegt men hieraan chemotherapie toe, vooral een platinadoublet.²⁻⁵

Behandeling gevorderd NSCLC: eerste lijn

In het lokaal gevorderde stadium of bij metastasering is de behandeling palliatief en gericht op het behoud van de kwaliteit van leven, waarbij men indien mogelijk levensverlengende chemotherapie toepast, al of niet in combinatie met radiotherapie.^{1,3-5} Behalve van de best mogelijke ondersteunende zorg maakt men ook hier gebruik van chemotherapie met een platinadoublet. Het resultaat is afhankelijk van het stadium waarin de aandoening zich bevindt en de conditie van de patiënt.²⁻⁵

Patiënten met vergevorderde NSCLC en een goede algehele conditie behandelt men doorgaans met cisplatine in combinatie met docetaxel, gemcitabine of vinorelbine.^{2,4-6} Bij patiënten met een adeno- of grootcellig carcinoom is ook de combinatie cisplatine/pemetrexed toepasbaar⁷. Bij het niet kunnen verdragen van cisplatine is een carboplatinedoublet bruikbaar, doorgaans is dit carboplatine/paclitaxel.^{2,4-6} Met een algehele overlevingsduur van negen tot elf maanden is de effectiviteit van cisplatinedoubletten min of meer overeenkomstig^{2,4,5} (zie ook: Farmacotherapeutische rapporten pemetrexed en vinorelbine en www.fk.cvz.nl). Het beste behandelresultaat, namelijk een algehele overlevingsduur van 10-13 maanden lijkt bereikbaar bij patiënten met niet-plaveiselcelcarcinoom-NSCLC.⁷⁻¹³

Behandeling gevorderd NSCLC: tweede en derde lijn

In de tweede lijn kunnen patiënten worden behandeld met docetaxel of pemetrexed^{2,4,5}. Ook hier is de toepassing van pemetrexed beperkt tot patiënten met niet-plaveiselcelcarcinoom-NSCLC.⁶ In plaats van deze parenterale middelen is ook de orale proteïnekinaseremmer erlotinib toepasbaar.¹⁴ (zie ook: Farmacotherapeutisch rapport erlotinib en www.fk.cvz.nl). Gebruik van erlotinib is ook zinvol bij patiënten die al met docetaxel of pemetrexed zijn behandeld.^{14,15} Het resultaat van een tweedelijnsbehandeling is sterk afhankelijk van de algemene conditie van de patiënt. Bij minder dan 10% van de patiënten treedt verbetering op, bij 20-40% wordt het voortschrijden van de aandoening tijdelijk tot staan gebracht. Ten opzichte van beste ondersteunende zorg verlengt de behandeling de algehele overlevingsduur met ongeveer twee maanden van 4-5 naar 6-8 maanden. Eén jaar na de start van de behandeling is ongeveer 25% van de behandelde patiënten nog in leven.^{4,5,9,14,15}

Proteïnekinaseremmers en EGFR

Proteïnekinases hebben een sleutelrol bij de regulering van signaaloverdrachtsketens die betrokken zijn bij processen als de homeostase, differentiatie, groei en overleving van individuele cellen. Bij maligne aandoeningen is de regulering en/of het functioneren van deze ketens verstoord, hetgeen leidt tot een ongecontroleerde groei, onderdrukking van de celdood, vaatvorming in tumoren en/of verspreiding van maligne cellen. Veel proteïnekinases hebben een functie als membraanreceptor van eiwitten en peptidehormonen.¹⁶ Tyrosinekinases (TK) zijn de meest voorkomende receptorproteïnekinases.¹⁶ Zij worden voornamelijk geactiveerd door groeifactoren zoals de Epidermale Groeifactor (EGF). De EGF-receptor (EGFR) is bij ongeveer 60% van de patiënten met NSCLC aanwezig.¹⁶⁻¹⁹ De EGFR-selectieve proteïnekinaseremmers erlotinib en gefitinib verstoren het functioneren van EGFR door de binding van ATP aan het intracellulair gelegen kinasedomein van de receptor te blokkeren.^{17,18} Het gevolg is dat de bij de activering ontstane EGFR-dimeren niet meer aan fosforylering onderhevig zijn en dat de signaaloverdracht stopt.¹⁶⁻¹⁸ Proteïnekinases binden alleen aan EGFR indien door een somatische genmutatie het kinasedomein voor hen toegankelijk is. Hieruit volgt dat de toepassing van EGFR-selectieve proteïnekinaseremmers alleen zinvol is bij een selectie van patiëntengroepen op gemuteerde EGFR en andere relevante 'biomarkers'.

3.b. Keuze vergelijkende behandeling

Voor de toepassing in de eerste lijn is een vergelijking nodig van gefitinib in combinatie met de platinadoubletten versus platinadoubletten alleen. Voor toepassing in de tweede of derde lijn dient gefitinib monotherapie te worden vergeleken met erlotinib, docetaxel en pemetrexed. Het is zowel in de eerste- als in de tweedelij van belang om na te gaan in hoeverre het resultaat van deze behandelingen wordt beïnvloed door de aanwezigheid van activerende EGFR TK- mutaties en wat de rol is van genetische factoren, zoals de mutatiestatus van het KRAS-gen.

3.c. Methodiek van beoordeling

Bij de beoordeling is gebruik gemaakt van het EPAR²⁰, de 1B-tekst²¹, en van onderzoeksresultaten die zijn gepubliceerd in peer-reviewed tijdschriften. Ten behoeve van de evaluatie is op 1 oktober 2009 de literatuur onderzocht (Med-line via PUB-Med, Embase en de Cochrane Library). Zoektermen (alleen of in combinaties): EGFR, mutation, KRAS, MET, proteïn kinase (inhibitor), tyrosine kinase (inhibitor), gefitinib, erlotinib, 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.^{16-19,22,23}

4. Therapeutische waarde

De therapeutische waarde van gefitinib is beoordeeld op de criteria werkzaamheid, effectiviteit, bijwerkingen, kwaliteit van leven, ervaring, toepasbaarheid en gebruiksgemak. In de klinische onderzoeken is de werkzaamheid bepaald aan de hand van de RECIST-criteria: complete respons (CR), partiële respons (PR), stabilisatie van de ziekte (SD), en progressie van de ziekte (PD).²⁴ De belangrijkste uitkomstmaat voor de effectiviteit is de algehele overleving (OS). De tijd tot progressie (TTP) en de progressievrije overleving (PFS) gelden als intermediaire parameters.²⁵

4.a Werkzaamheid/effectiviteit

Eerste lijn (ongeselecteerde populatie)

In twee gerandomiseerde, placebogecontroleerde fase II onderzoeken (INTACT 1 en 2) bleek *de toevoeging* van gefitinib (250 of 500 mg/dag) aan een eerstelijns platinadoublet (cisplatine/gemcitabine of carboplatine/paclitaxel) niet te leiden tot een verbetering van het behandelresultaat (zie tabel 1).^{26,27} Het betrof niet-geselecteerde patiëntengroepen waarvan de kenmerken en behandelresultaten overeenkwamen met die in klinische onderzoeken met diverse platinadoubletten.^{6, 8-10} Het effect van de lage dosering gefitinib verschilde niet van de hoge dosering, die echter meer en ernstigere bijwerkingen veroorzaakte.^{21,26,27} In latere onderzoeken is daarom alleen de lage dosering onderzocht.²¹ Ter vergelijking zijn in tabel 1 twee gerandomiseerde onderzoeken van de eerstelijnsbehandeling met erlotinib in vergelijking tot een platinadoublet weergegeven.^{29,30} In beide onderzoeken was ook geen sprake van een langere overlevingsduur bij erlotinib in de totale populatie

Tabel 1. Uitkomsten gerandomiseerde fase II en III onderzoeken eerstelijns toepassing gefitinib (250 mg/dag) en erlotinib (150 mg/dag). Dit zijn ongeselecteerde populaties, tenzij anders vermeld

Onderzoek en behandeling	NITT	Gefitinib 250 mg/dag			Vergelijkende behandeling		
		ORR (%)	PFS/TTP (maanden)	OS (maanden)	ORR (%)	PFS/TTP (maanden)	OS (maanden)
INTACT 1 ²⁶ (CISGBM + gefitinib vs CISGBM + placebo)	365 vs 365	51,2	5,8	9,9	47,2	6,0	10,9
INTACT 2 ²⁷ (CARPAC + gefitinib vs CARPAC + placebo)	345 vs 363	30,4	5,3	9,8	28,7	5,3	9,9
IPASS (voornamelijk vrouwelijke Oost-Aziatische patiënten) ²⁸ (gefitinib vs CARPAC)	609 vs 608	43,0	6	18,6	32,2	6	17,3
Erlotinib 150 mg/dag							
TALENT ²⁹ (CISGBM + erlotinib vs CISGBM + placebo)	580 vs 579	31,5	5,9	10,8	29,9	6,2	11,0
TRIBUTE ³⁰ (CARPAC + erlotinib vs CARPAC + placebo)	539 vs 540	21,5	--	10,6	19,3	--	10,5

NITT: number intended to treat; ORR: overall response rate; PFS: progression free survival; TTP: time to progression; OS: overall survival; CISGBM: cisplatin met gemcitabine; CARPAC: carboplatine met paclitaxel

Eerste lijn (geselecteerde populatie)

IPASS betrof een gerandomiseerd, open onderzoek bij voornamelijk vrouwelijke Oost-Aziatische patiënten met adeno- of bronchoalveolair-NSCLC en een goede conditie die niet of zeer weinig hadden gerookt.²⁸ Gefitinib bleek een significant hoger responspercentage (43% v.s. 32%) en hogere kans op progressievrije overleving (HR: 0,74; 95% BI: 0,65-0,85) te geven dan carboplatine/paclitaxel. Belangrijk was dat bij patiënten met een activerende EGFR TK-mutatie de kans op progressievrije overleving bij gefitinib hoger was dan bij carboplatine/paclitaxel (HR: 0,48; 95% BI: 0,36-0,64; P<0,001). Bij patiënten zonder een mutatie was het resultaat omgekeerd (HR 2,85; 95% BI 2,05-3,98; P<0,001). Bij progressie wisselde in beide groepen 40% van de deelnemers van behandeling (cross-over). Ongeveer 10% van de met gefitinib behandelde patiënten en 15% van de met carboplatine/paclitaxel behandelde patiënten werd bij progressie met andere middelen behandeld. De algehele overlevingsduur was bij gefitinib wel iets langer (18,6 v.s. 17,3 maanden), maar niet significant (HR: 0,91; 95% BI: 0,76-1,10)^{20,28} verschillend van carboplatine/paclitaxel. Het effect van de cross-over op de totale overleving in beide behandelingsgroepen is niet vast te stellen.

Bij de in tabel 1 genoemde studies met erlotinib werd ook in subgroepen van patiënten die nooit hadden gerookt een langere overleving gevonden. De verklaring hiervoor is mogelijk dat in de populatie niet-rokers met NSCLC vaker activerende EGFR TK-mutaties werd geconstateerd dan bij rokers.²⁹

Tweede lijn (ongeselecteerde populatie)

In de tweede lijn zijn een aantal fase II en fase III studies uitgevoerd waarbij voor gefitinib monotherapie ten opzichte van de vergelijkende behandeling in ongeselecteerde populaties geen verbetering in het behandelingseffect werd aangetoond:

- IDEAL 1 en 2 waren twee gerandomiseerde, open fase II onderzoeken waaruit bleek dat 250 mg gefitinib even effectief was als 500 mg gefitinib per dag (zie: tabel 2).^{31,32}
- ISEL was een gerandomiseerd, placebogecontroleerd fase III onderzoek bij patiënten die eerder tenminste één keer met chemotherapie, waaronder een platinadoublet, waren behandeld.³³ Het behandelingseffect van gefitinib (250 mg/dag) bleek niet beter te zijn dan dat van beste ondersteunende zorg (tabel 2).²⁰
- INTEREST betrof een gerandomiseerd onderzoek waarin gefitinib bij een algemene patiëntengroep in de tweede en derde lijn is vergeleken met docetaxel.³⁵ Van de patiënten uit het INTEREST-onderzoek werd na het staken van de aanvankelijke onderzoeksbehandeling in beide groepen iets meer dan de helft niet verder behandeld. Van de overige patiënten werd uit de gefitinibgroep 31% met docetaxel behandeld en uit de docetaxelgroep 21% met gefitinib en 15% met erlotinib. Er was geen verschil in effectiviteit tussen de behandelingen (zie: tabel 2).

De algehele overlevingsduur van patiënten die gefitinib of docetaxel als tweedelijnsbehandeling kregen verschilde niet (7,8 vs. 7,6 maanden; HR: 0,96 [95% BI: 0,85-1,08]; P=0,50). Als derdelijnsbehandeling was docetaxel echter effectiever (6,9 vs. 11,9 maanden; HR: 1,39 [95% BI: 1,03-1,87]; P=0,0326).^{20,35}

- SIGN betrof een gerandomiseerd fase II onderzoek waarin gefitinib bij overwegend niet-Aziatische patiënten is vergeleken met docetaxel.²³ De resultaten waren vergelijkbaar met die van het INTEREST- onderzoek (zie: tabel 2).²³

Tabel 2. Uitkomsten gerandomiseerde fase II/III onderzoeken met gefitinib (250 mg/dag) bij toepassing in de tweede lijn. Dit zijn ongeselecteerde populaties, tenzij anders vermeld

Onderzoek en behandeling	NITT	Gefitinib 250 mg/dag			Gefitinib 500 mg/dag		
		ORR/DCR (%)	PFS/TTP (maanden)	OS (maanden) / 1 jr OS (%)	ORR/DCR (%)	PFS/TTP (maanden)	OS (maanden) / 1 jr OS (%)
IDEAL 1 ³²	102 vs 114	18/54	2,7	7,6/35	19/51	2,8	8,0/29
IDEAL 2 ³¹	103 vs 106	12/--	--	7,0/27	9,0/--	--	6,0/24
		Gefitinib 250 mg/dag			Placebo en BS C		
ISEL ³³	1.129 vs 563	8/40	3,0	5,6/27	1/32	2,6	5,1/21
ISEL (Aziatische patiënten) ³⁴	235 vs 107	12/--	4,4	9,5/41	2/--	2,2	5,5/23
		Gefitinib 250 mg/dag			docetaxel (75 mg/m ² , 1x 3 wkn)		
INTEREST ³⁵	733 vs 733	9/--	2,2	7,6/32	7/--	2,7	8,0/34
SIGN ²³	68 vs 73	13/--	3,0	7,5/--	14/--	3,4	7,1/--
V-15-32 ^x (Japanse patiënten) ³⁶	245 vs 245	23/34	2,0	11,5/48	13/33	2,0	14,0/54

^x Docetaxel 60 mg/m², 1x 3 wkn;

NITT: number intended to treat; ORR: objective response rate (CR+PR); PFS: progression free survival; TTP: time to progression; OS: overall survival; DCR: disease control rate (CR+PR+SD)

Tweede lijn (geselecteerde populatie)

In specifieke post-hoc gedefinieerde subpopulaties van de eerder genoemde studies óf in studies met geselecteerde populaties werd wel een behandelings-effect van gefitinib gevonden:

- Bij een naderhand uitgevoerde exploratieve analyse in de IDEAL 1 en 2 studies binnen de gefitinib-groepen bleek dat bij de Japanse patiënten uit IDEAL 2 de algehele overlevingsduur bijna twee keer zo lang was als bij de totale patiëntengroep. Gefitinib was verder effectiever als patiënten adenocarcinomen hadden en bij vrouwen. Bij de IDEAL-onderzoeken verschilde het effect van de beide doseringen niet, maar veroorzaakte de hoge dosering wel meer bijwerkingen
- Exploratieve subgroepenanalyses op basis van de ISEL studie wezen vervolgens uit dat gefitinib wel significant effectiever was bij niet-rokers en Aziatische patiënten.³⁴ Een post-hoc uitgevoerde analyse van de mutatiestatus bij een klein aantal patiënten gaf aan dat de aanwezigheid van een activerende EGFR TK-mutatie samenhangt met een betere respons op gefitinib.²² Voor de algehele overlevingsduur viel deze relatie door het ontbreken van voldoende gegevens echter niet vast te stellen.²²
- Bij patiënten met een activerende EGFR TK-mutatie in de INTEREST studie was geen sprake van een significant verschil in algehele overleving tussen gefitinib en docetaxel, maar gefitinib gaf wel van een significant hogere respons en langere progressievrije overleving.^{20,35}
- Tenslotte liet een onderzoek onder uitsluitend Japanse patiënten (V-15-32) van wie de meesten adenoom-NSCLC hadden op secundaire eindpunten zien dat gefitinib een vergelijkbare of betere werkzaamheid zien.³⁶ Het oorspronkelijke doel van het onderzoek, namelijk het

aantonen van non-inferioriteit van gefitinib ten opzichte van doxetaxel wat betreft algehele overleving werd niet behaald.

Meta-analyse 1^e en 2^e lijns klinische onderzoeken

De registratie is de uitkomst van een langdurig proces waarbij gefitinib in een groot aantal gerandomiseerde fase II en III onderzoeken (± 10.000 patiënten) is geëvalueerd. In geen enkel onderzoek is gefitinib echter toegepast op de manier zoals die in de indicatiestelling is vastgelegd. Bij de registratie speelde een belangrijke rol een meta-analyse van de behandelresultaten bij deelnemers aan de onderzoeken bij wie de EGFR-mutatiestatus was bepaald ($N=3.232$).²⁰ Hieruit bleek dat gefitinib veel werkzaam was bij patiënten met een activerende EGFR TK-mutatie (respons: 55-75%) dan zonder (respons: <10%). Bij chemotherapie was er ook sprake van een hogere respons, maar het verschil was veel geringer: 20-45% versus 10-25%.²⁰ Uit een multivariate analyse bleek dat activerende EGFR TK-mutaties 6,5 keer vaker voorkwamen bij niet-rokers dan bij rokers, 4,4 keer vaker bij patiënten met adenocarcinomen dan bij patiënten met andere vormen van NSCLC en 1,7 keer vaker bij vrouwen dan bij mannen.²⁰ Een afzonderlijke analyse van de ISEL-, INTEREST- en INVITE-onderzoeken liet zien dat bij patiënten zonder activerende EGFR TK-mutaties gefitinib niet werkzaam was ongeacht de mate van EGFR-genexpressie.²⁰

Tevens liet de meta-analyse zien dat het niet zinvol is om patiënten met een mutatie van het KRAS-gen in de codons 12 en 13 en patiënten met een EGFR-T790M mutatie met gefitinib te behandelen.²² Ook zijn er geen aanwijzingen dat EGFR-FISH expressie een positief effect heeft op het behandelresultaat van gefitinib.²²

Discussie: uit de klinische onderzoeken en meta-analyses daarvan blijkt dat activerende EGFR TK-mutaties bepalend zijn voor het resultaat van een behandeling met gefitinib: het is niet zinvol patiënten zonder activerende mutaties hiermee te behandelen. Activerende EGFR TK-mutaties komen vooral voor bij vrouwen ($\pm 45\%$), niet-rokers ($\pm 50\%$), patiënten met een broncho-alveolair of adenocarcinoom ($\pm 40\%$) en Oost-Aziatische patiënten ($\pm 30-45\%$).^{17-20,26-36}

Selectie van patiënten door het vooraf bepalen van de EGFR-status vond in geen enkel fase 3 onderzoek met gefitinib plaats, maar wel in diverse niet-gecontroleerde onderzoeken. Dit waren met name Aziatische studies⁴²⁻⁴⁸ en één Westers fase 2 onderzoek met gefitinib 250 mg/dag.³⁷ In deze Westerse studie werden 98 patiënten met tenminste één gunstige prognostische factor geselecteerd. Van deze patiënten bleek bij 34 een activerende mutatie aanwezig te zijn. Voor 31 in de eerste lijn behandelde patiënten bedroeg het responspercentage 55% en de duur van de progressievrije en algehele overleving respectievelijk 9,2 en 17,5 maanden.³⁷

Erlotinib (150 mg/dag) is in klinische onderzoeken in de eerste lijn niet direct met een platinadoublet vergeleken. Wel is de haalbaarheid van een screening op activerende EGFR-mutaties onderzocht waarna het verband is geanalyseerd tussen de aanwezigheid van dergelijke mutaties en de behandelresultaten met erlotinib.³⁸ Bij 17% van de patiënten ($n=2.105$) bleken activerende EGFR TK-mutaties aanwezig te zijn. Mutaties kwamen significant vaker voor bij vrouwen (70%), niet-rokers (67%), en patiënten met een adenocarcinoom (81%). Van de 217 met erlotinib behandelde patiënten was de progressievrije en algehele overlevingsduur respectievelijk 14 en 27 maanden.³⁸ Tevens liet deze studie zien dat de lijn van erlotinib behandeling, eerste of tweede, geen effect had op de progressievrije en algehele overlevingsduur. Tenslotte zijn er gegevens van een aantal kleine studies⁴⁹⁻⁵² waarin de effectiviteit van erlotinib, in de eerste- en tweede lijn, in patiënten met activerende TK-EGFR mutaties vergelijkbaar is met de eerder genoemde studie.³⁸

Conclusie:

Gefitinib mag men alleen toepassen bij patiënten met activerende EGFR TK-mutaties:

- In de eerstelijns zijn er op basis van één studie (IPASS) aanwijzingen dat gefitinib ten opzichte van carboplatine/paclitaxel tot een langere progressievrije overleving leidt. De gegevens over een mogelijk effect op de algehele overleving zijn echter nog niet beschikbaar.
- In de tweedelijns zijn er gegevens uit meerdere studies beschikbaar die laten zien dat gefitinib behandeling bij patiënten met activerende EGFR TK-mutaties ten opzichte van docetaxel of placebo tot een langere progressievrije overleving leidt. De algehele overleving wordt echter ook niet verlengd. Indirecte vergelijking wijst op een vergelijkbare effectiviteit van gefitinib en erlotinib als tweedelijnsbehandeling.

- Met betrekking tot derdelijnsbehandeling is gefitinib minder effectief dan docetaxel in de totale patiëntengroep; het is nu nog onduidelijk of gefitinib in de derdelijn bij patiënten met activerende EGFR TK-mutaties een beter behandelresultaat heeft dan docetaxel.
- Er is een grote overlap in werkingsmechanisme tussen gefitinib en erlotinib (kruisresistentie). Bovendien zijn er geen gegevens die laten zien dat de behandeling met gefitinib na een behandeling met erlotinib en vice versa effectief is. Om die redenen is behandeling met gefitinib na behandeling met erlotinib en vice versa niet wenselijk.

Er zijn onvoldoende gegevens voor een vergelijking tussen gefitinib en pemetrexed.

4.b. Bijwerkingen

Als gevolg van bijwerkingen stakten in het ISEL-onderzoek 5% van de patiënten de behandeling met gefitinib (placebo: 4%).^{20,33} In het INTEREST-onderzoek gaf docetaxel (14%) vaker aanleiding tot staken van de behandeling dan gefitinib (8%).^{22,35} Ook in het IPASS-onderzoek trokken meer met carboplatine/paclitaxel dan met gefitinib behandelde patiënten zich terug (14 vs. 7%).^{20,28} De behandeling met docetaxel of carboplatine/paclitaxel leidde ook vaker tot (zeer) ernstige bijwerkingen dan die met gefitinib.^{21,28,33,35}

Uit met gefitinib uitgevoerde klinische onderzoeken en post-marketing gegevens blijkt dat ernstige tot zeer ernstige bijwerkingen bij minder dan 10% van de patiënten optreden. Bij 40-60% ontstaan huidreacties, bij minder dan 5% zijn deze reacties ernstig tot zeer ernstig. Huidreacties bestaan vooral uit een acnéachtige uitslag, droogheid, jeuk en roodheid. Ongeveer 35% van de patiënten heeft last van voornamelijk lichte tot matig ernstige diarree. Ook komen vaak (10-25%) voor: misselijkheid, braken, ontsteking van het mondslijmvlies, gebrek aan eetlust, lichamelijke zwakte, benauwdheid en hoesten. Gefitinib kan leiden tot verhoogde waarden van aminotransferases in de lever. De meeste bijwerkingen doen zich aan het begin van de behandeling voor en verdwijnen of verminderen bij voortgezet gebruik.^{20,21,23,26-28,31-33,35,36}

Het ontstaan van interstitiële longziekte is een zeer ernstige specifieke bijwerking van gefitinib met een soms dodelijke afloop die zich bij ongeveer 3% van de Japanse patiënten heeft voorgedaan. Bij andere patiënten was de incidentie tot nu toe lager dan 1%.^{20,21,34,36}

Discussie: kenmerkende bijwerkingen van gefitinib en erlotinib zijn de soms ernstige huiduitslag en diarree. Deze bijwerkingen zijn meestal van voorbijgaande aard, behandelbaar (diarree) of verminderen na dosisverlaging.^{15,21} Hoewel direct vergelijkend onderzoek niet is uitgevoerd, is het bijwerkingenprofiel van erlotinib vergelijkbaar met dat van gefitinib.^{15,21} Infecties, oogirritaties (keratitis) en haaruitval (plukken) doen zich relatief vaak voor bij erlotinib.¹⁵ Bij erlotinib treden bij meer patiënten dan bij gefitinib bijwerkingen op, in het bijzonder huidreacties (±80%) en diarree (±50%).^{14,15,21} Ernstige tot zeer ernstige bijwerkingen doen zich voor bij ongeveer 10% van de patiënten die met erlotinib zijn behandeld. Ook bij erlotinib kan interstitiële longziekte ontstaan (< 1%). Een andere specifiek optredende, soms fatale bijwerking van erlotinib is het ontstaan van gastro-intestinale perforaties. Ook is gewaarschuwd voor het in zeldzame gevallen ontstaan van zeer ernstige oog- en huidaandoeningen waaronder hoornvliesbeschadiging en het Stevens-Johnson syndroom.¹⁵

De behandeling van vergevorderd NSCLC met docetaxel kenmerkt zich door het optreden van vaak ernstige hematologische bijwerkingen, in het bijzonder neutropenie. Daarnaast komen ernstige diarree, haaruitval en huidreacties relatief vaak voor. De toepassing van docetaxel vereist ook vaker dosisverlaging of het staken van de behandeling.^{35,36,39} Vooral door de veel lagere frequentie van ernstige hematologische bijwerkingen, ernstige diarree en haaruitval is het bijwerkingenprofiel van pemetrexed gunstiger dan dat van docetaxel.^{7,39} Het bijwerkingenprofiel van docetaxel lijkt minder gunstig te zijn dan dat van gefitinib, erlotinib en pemetrexed.^{7,15,21,39}

In vergelijking met een platinadoublet, dat zich vooral kenmerkt door hematologische bijwerkingen, misselijkheid, braken, vermoeidheid, haaruitval (docetaxel) en/of neurotoxiciteit (paclitaxel), heeft gefitinib een gunstig bijwerkingenprofiel.^{6-13,26-28,31,32,39}

Conclusie: de belangrijkste bijwerkingen van gefitinib zijn huidreacties, diarree, misselijkheid, braken, mondslijmvliesontsteking, gebrek aan eetlust, lichamelijke zwakte, benauwdheid en hoesten. Het bijwerkingenprofiel van gefitinib en erlotinib is vergelijkbaar. Omdat hematologische

bijwerkingen nauwelijks voorkomen, is het bijwerkingenprofiel van gefitinib en erlotinib gunstiger dan dat van docetaxel en, in mindere mate, dan van pemetrexed.

4.c Kwaliteit van leven

In het IPASS-onderzoek leidde de behandeling met gefitinib ten opzichte van carboplatine/paclitaxel bij veel patiënten met activerende EGFR TK-mutaties tot een verbetering van de kwaliteit van leven (70% v.s. 45%; $P < 0,0001$), gemeten met de Functional Assessment of Cancer Therapy-Lung (FACT-L) en een vermindering van symptomen (76% v.s. 54%; $P = 0,0003$), gemeten met de Trial Outcome Index (TOI). Het omgekeerde gold voor patiënten zonder mutaties (QOL: 15 v.s. 36%; $P = 0,0021$; LCS: 20 v.s. 48%; $P = 0,0002$).^{20,28}

Discussie: bij het onderzoek naar de toepassing in de eerste lijn was de verbetering van de kwaliteit van leven bij gefitinib relatief goed waarneembaar wanneer de patiëntengroepen waren opgesplitst naar de EGFR TK-mutatiestatus.^{20,28} Een verdere vergelijking met platinadoubletten is moeilijk te maken. Op basis van het gunstigere bijwerkingenprofiel van gefitinib is te verwachten dat bij een behandeling met gefitinib of erlotinib de kwaliteit van leven beter is dan die bij een behandeling met een platinadoublet.^{6,8-10,15,20,28}

De toepassing van erlotinib in de tweede en derde lijn leidde tot een beperkte verbetering van kwaliteit van leven.⁴⁰ Vanwege het ontbreken van een opsplitsing naar EGFR- mutatiestatus zijn deze resultaten echter beperkt relevant. In vergelijking met docetaxel leidde het gebruik van pemetrexed in de tweede lijn niet tot een vermindering van de mate waarin zich symptomen voordeden.⁷ Van docetaxel is in vergelijking met beste ondersteunende zorg een beperkte verbetering van kwaliteit van leven en de symptoomscores gerapporteerd.⁴¹

Conclusie: de eerstelijnsbehandeling van gefitinib leidde bij patiënten met activerende EGFR TK-mutaties tot een sterkere verbetering van de symptoomscore en de kwaliteit van leven dan een platinadoublet.

4.c Ervaring

Sinds de eerste registratie in Japan en andere Aziatische landen in 2002 zijn wereldwijd rond de 300.000 patiënten met gefitinib behandeld (opgave fabrikant).

Conclusie: met gefitinib is voldoende ervaring opgedaan.

4.d Toepasbaarheid

Daar gefitinib voornamelijk werkzaam is bij patiënten met nauw omschreven activerende EGFR-mutaties is het bij de bepaling van de EGFR-mutatiestatus belangrijk om een goed gevalideerde en robuuste methode te kiezen om vals-negatieve of vals-positieve uitkomsten te vermijden.²¹

Gefitinib is alleen oplosbaar bij een lage pH. Het oppervlak onder de plasmaconcentratie tijd-curve van gefitinib is niet afhankelijk van het moment van voedselinname. Anderzijds kan door het gebruik van maagzuursecretieremmende of maagzuurbindende geneesmiddelen de opname van gefitinib sterk zijn verminderd.^{20,21}

Metabolisering van gefitinib vindt vooral plaats in de lever via het enzym CYP3A4. Na omzetting gebeurt de uitscheiding hoofdzakelijk via de gal met de faeces (> 90%). Een klein gedeelte van de dosering wordt renaal geklaard (< 10%). Zolang de lever- en nierfunctie (creatinineklaring > 20 ml/min) voldoende zijn, is er geen beperking voor het gebruik van gefitinib bij patiënten met een lever- of nierfunctiestoornis.^{20,21} Bij gelijktijdig gebruik van inductoren en remmers van CYP3A4 kan aanpassing van de dosis noodzakelijk zijn.²¹

Het is van belang om patiënten met progressief verloopende ademhalingsproblemen te controleren op het ontstaan van interstitiële longziekte.^{20,21}

Gebruik tijdens de zwangerschap of de periode van borstvoeding is niet toegestaan.²¹ De toepassing is niet onderzocht bij kinderen en adolescenten.²³

Discussie: binnen de indicatie is gefitinib even breed toepasbaar als erlotinib.^{15,21} De toepassing van docetaxel en pemetrexed dient plaats te vinden op geleide van het bloedbeeld.^{7,39} Voor de

omzetting van docetaxel is voorts een voldoende leverfunctie vereist, terwijl remmers en inductoren van het CYP3A4-enzym het metabolisme beïnvloeden.³⁹ Voor de uitscheiding van pemetrexed is een voldoende nierfunctie nodig, bij patiënten met een creatinineklaring van minder dan 45 ml/min bestaat er een contra-indicatie.⁷

Conclusie: binnen de indicatie zijn gefitinib en erlotinib breed toepasbaar.

4.e Gebruiksgemak

Het gebruik van gefitinib en erlotinib is éénmaal per dag oraal. Bij gefitinib is dit onafhankelijk van de inname van voedsel, terwijl de toepassing van erlotinib minimaal één uur voor of twee uur na een maaltijd dient plaats te vinden. In vergelijking tot de parenterale toediening van docetaxel en pemetrexed is de orale toediening van gefitinib en erlotinib een voordeel.

Conclusie: gefitinib en erlotinib zijn anders dan docetaxel en pemetrexed oraal toepasbaar.

5. Overige overwegingen

5.a. Kosten

Tabel 4. Kosten van bij de behandeling van gevorderd lokaal of gemetastaseerd NSCLC te gebruiken middelen (AIP excl. BTW, bron: Z-Index september 2009).

Geneesmiddel	Prijs (€)	Dosering	Kosten (€) per 3 maanden
Gefitinib (verpakking à 30 tabletten)	2.184	250 mg/dag oraal	6.552
Erlotinib (verpakking à 30 tabletten)	2.264	150 mg/dag oraal	6.792
Docetaxel (120-140 mg/3 wk) ¹	1.250,00 - 1.500	75 mg/m ² , IV, 3wk => 120-140 mg/3 wk	5.000 - 6.000 ³
Pemetrexed (2 flacons à 500 mg/m ² - 3 wk) ²	3.466	500 mg/m ² , IV/3 wk => 850 - 900 mg/3 wk	13.864 ³

¹ gem. dosering man: 1,8m² x 75 mg = 135 mg; gem. dosering vrouw: 1,7m² x 75 mg = 127,5 mg.

² gem. dosering man/vrouw = 900/850 mg.

³ 4 cycli IV.

6. Door de fabrikant aangegeven waarde van gefitinib

6.a. Claim van de fabrikant

Bij de behandeling van vergevorderd NSCLC in de eerste lijn heeft gefitinib bij patiënten met een activerende EGFR TK-mutatie een therapeutische meerwaarde ten opzichte van een behandeling met een platinadoublet. De meerwaarde berust op een betere respons, een langere progressievrije overleving, een verbetering van de kwaliteit van leven en van de symptomen van de ziekte, een gunstiger bijwerkingenprofiel en de toepassing van een orale toedieningsvorm.

Bij toepassing in de tweede lijn heeft gefitinib bij patiënten met een activerende EGFR TK-mutatie een therapeutisch gelijke waarde ten opzichte van een behandeling met erlotinib en een meerwaarde ten opzichte van een behandeling met docetaxel en pemetrexed. De meerwaarde berust op een betere respons, een verbetering van de kwaliteit van leven en van de symptomen van de ziekte, een gunstiger bijwerkingenprofiel en de toepassing van de orale toedieningsvorm.

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

Bij de behandeling van vergevorderd NSCLC is de toepassing van gefitinib beperkt tot patiënten met een activerende EGFR TK-mutatie. Op basis van de beschikbare gegevens heeft gefitinib een therapeutische waarde die gelijk is aan die van erlotinib.

7. CFH-advies

Gefitinib is toepasbaar bij de behandeling van lokaal gevorderde en gemetastaseerde niet-

kleincellige longkanker bij patiënten met een activerende EGFR TK-mutatie. Voordelen van gefitinib zijn een gunstiger bijwerkingenprofiel en de toepassing van de orale toedieningsvorm. Voorwaarde is dat patiënten van tevoren niet met erlotinib zijn behandeld en op de aanwezigheid van een activerende EGFR TK mutatie moeten worden getest.

8. Literatuur

1. Databank VIKC, www.ikcnet.nl, september 2009.
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. 8).
7. 1B-tekst pemetrexed (Alimta®) EMEA, London (rev. 12[09–10–2009]) (www.emea.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/alimta/alimta.htm).
8. Ardizzoni 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.
9. Hotta K, Fujiwara Y, Kiura K, et al. Relationship between response and survival in more than 50,000 patients with advanced non-small cell lung cancer treated with systemic chemotherapy in 143 phase III trials. *J Thorac Oncol*. 2007; 2:402–407.
10. 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.
11. 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).
12. 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.
13. Aanvullend EPAR bevacizumab 2009 (Avastin-H-582-II-25 [25–08–2008]). EMEA, London (www.emea.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/tarceva/avastin.htm).
14. Shepherd FA, Rodrigues Pereira J, Ciuleanu T, et al. Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2005;353:123–132 (correspondence and author reply: *NEJM* 2005; 353:1739–1741).
15. 1B-tekst erlotinib (Tarceva®) EMEA, London (rev. 8[14–07–2009]) (www.emea.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/tarceva/tarceva.htm).
16. Krause DS, Van Etten RA. Tyrosine kinases as targets for cancer therapy. *N Engl J Med* 2005; 353:172–187.
17. Herbst RS, Heymach JV, Lippmann SM. Lung Cancer. *N Engl J Med* 2008; 359:1367–1380.
18. Ciardello F, Tortora G. EGFR antagonists in cancer treatment. *N Engl J Med* 2008; 358:1160–1174.
19. Gazdar AF. Activating and resistance mutations of EGFR in non-small-cell lung cancer: role in clinical response to EGFR tyrosine kinase inhibitors. *Oncogene* 2009; 28 (suppl): S24–S31.
20. EPAR gefitinib (Iressa®). EMEA, London, 2009 (www.emea.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/iressa/iressa.htm).
21. 1B-tekst gefitinib (Iressa®). EMEA, London, 2009 (www.emea.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/iressa/iressa.htm).
22. Hirsch FR, Varella-Garcia M, Bunn P, et al. Molecular predictors of outcome with gefitinib in a phase III placebo-controlled study in advanced non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24:5034–5042.
23. Cufer T, Vrdoljak E, Gaafar R, et al. Phase II, open label, randomized study (SIGN) of single-agent gefitinib (IRESSA) or docetaxel as second-line therapy in patients with advanced (stage IIIb or IV) non-small cell lung cancer. *Anti-Cancer Drugs* 2006; 17:401–409.
24. 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.

25. CHMP/EWP. Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man (14-12-2005). EMEA, London, 2006 (www.emea.europa.eu/htms/human/humanguidelines/efficacy).
26. Giaccone G, Herbst RS, Manegold C, et al. Gefitinib in combination with gemcitabine and cisplatin in advanced non-small-cell lung cancer: A phase III trial - INTACT 1. *J Clin Oncol* 2004;22:777-784.
27. Herbst RS, Giaccone G, Schiller JH, et al. Gefitinib in combination with paclitaxel and carboplatin in advanced non-small-cell lung cancer: A phase III trial - INTACT 2. *J Clin Oncol* 2004;22:785-794.
28. Mok TS, Y-L Wu, Thongprasert S, et al. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *NEJM* 2009; 361:947-957.
29. Gatzemeier U, Pluzanska A, Szczesna A, et al. Phase III study of erlotinib in combination with cisplatin and gemcitabine in advanced non-small-cell lung cancer *J Clin Oncol* 2007; 25 :1545-1552.
30. Herbst RS, Prager D, Hermann R, et al. TRIBUTE: a phase III trial of erlotinib hydrochloride (OSI-774) combined with carboplatin and paclitaxel chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2005.
31. Kris MG, Natale RB, Herbst RS, et al. Efficacy of gefitinib, an inhibitor of the epidermal growth factor receptor tyrosine kinase, in symptomatic patients with non-small-cell lung cancer: a randomized trial. *JAMA* 2003; 290: 2149-2158.
32. Fukuoka M, Yano S, Giaccone G, et al. Multi-institutional randomized phase II trial of gefitinib for previously treated patients with advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2003; 21:2237-2246.
33. Thatcher N, Chang A, Parikh P, et al. Gefitinib plus best supportive care in previously treated patients with refractory advanced non-small-cell lung cancer: results from a randomized, placebo-controlled multicentre study (Iressa Survival Evaluation in Lung Cancer [ISEL]). *Lancet* 2005; 366:1527-1537 (correspondence: *Lancet* 2006; 367:299-300).
34. Chang A, Parikh P, Thongprasert S, et al. Gefitinib (IRESSA) in patients of asian origin with refractory advanced non-small cell lung cancer: subset analysis from the ISEL study. *J Thorac Oncol* 2006; 1:847-855.
35. Kim ES, Hirsh V, Mok TS, et al. Gefitinib versus docetaxel in previously treated non-small cell lung cancer (INTEREST): a randomised phase III trial. *Lancet* 2008; 372:1809-1818.
36. Maruyama, R, Nishiwaki Y, Tamura T, et al. Phase III Study, V-15-32, of gefitinib versus docetaxel in previously treated Japanese patients with non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26:4244-4252.
37. Sequist LV, Martins RG, Spigel D, et al. First-line gefitinib in patients with advanced non-small cell lung cancer harboring somatic EGFR mutations. *J Clin Oncol* 2008; 26:2442-2449.
38. Rosell R, Moran T, Queralt C, et al. Screening for epidermal growth factor receptor mutations in lung cancer. *N Eng J Med* 2009; 361:123-132.
39. 1B-tekst docetaxel (Taxotere) EMEA, London, (rev 19 [19-01-2009])(www.emea.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/taxotere/taxotere).
40. Bezzak A, Tu D, Seymour L, et al. Symptom improvement in lung cancer patients treated with erlotinib: quality of life analysis of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group Study BR.21. *J Clin Oncol* 2006; 24:3831-3837.
41. Dancey J, Shepherd FA, Fossella FV, et al. quality of life assessment of second-line docetaxel versus best supportive care in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-based chemotherapy: results of a prospective, randomized phase III trial. *Lung Cancer* 2004; 43:183-194.
42. Inoue A, Kobayashi K, Usui K, et al. First-line gefitinib for patients with advanced non-small-cell lung cancer harboring epidermal growth factor receptor mutations without indication for chemotherapy. *J Clin Oncol* 2009; 27: 1-7.
43. Inoue A, Suzuki T, Fukuhara T, et al. Prospective phase II study of gefitinib for chemotherapy-naïve patients with advanced non-small-cell lung cancer with epidermal growth factor receptor gene mutations. *J Clin Oncol* 2006; 24:3340-3346.
44. Asahina H, Yamazaki K, Kinoshita I, et al. A phase II trial of gefitinib as first-line therapy for advanced non-small cell lung cancer with epidermal growth factor receptor mutations. *Br J Cancer* 2006; 95: 998-1004.
45. Tamura K, Okamoto I, Kashii T, et al. Multicentre prospective phase II trial of gefitinib for advanced non-small cell lung cancer with epidermal growth factor receptor mutations: results of the West Japan Thoracic Oncology Group trial (WJTOG0403). *Br J Cancer* 2008; 98: 907-914.
46. Sutani A, Nagai Y, Udagawa K. et al. Gefitinib for non-small-cell lung cancer patients with epidermal growth factor receptor gene mutations screened by peptide nucleic acid-locked nucleic acid PCR clamp. *Br J Cancer* 2006; 95: 1483-1489.
47. Yoshida K, Yatabe Y, Park JY, et al. Prospective validation for prediction of gefitinib sensitivity by epidermal growth factor receptor gene mutation in patients with non-small-lung cancer. *J Thorac Oncol* 2007; 2: 22-28.
48. Sunaga N, Tomizawa Y, Yanagitani N, et al. Phase II prospective study of the efficacy of gefitinib for the treatment of stage III/IV non-small cell lung cancer with EGFR mutations, irrespective of previous chemotherapy. *Lung Cancer* 2007; 56: 383-389.

29125506 farmacotherapeutisch rapport gefitinib (Iressa®)

49. Giaccone G, Ruiz MG, Le Chevalier T, et al. Erlotinib for frontline treatment of advanced non-small cell lung cancer: a phase II study. Clin Cancer Res 2006; 12: 6049-6055.
50. Ahn MJ, Park BB, Ahn JS, et al. Are there any ethnic differences in molecular predictors of erlotinib efficacy in advanced non-small cell lung cancer? Clin Cancer Res 2008; 14: 3860-3866.
51. Jackman DM, Yeap BY, Lindeman NI. Phase II clinical trial of chemotherapy-naïve patients \geq 70 years of age treated with erlotinib for advanced non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol 2007; 25: 760-766.
52. Miller VA, Riely GJ, Zakowsky MF, et al. Molecular characteristics of bronchioloalveolar carcinoma and adenocarcinoma bronchioalveolar carcinoma subtype, predict response to erlotinib. J Clin Oncol 2008; 26: 1472-1478.

Deze tekst is door de Commissie Farmaceutische Hulp vastgesteld in haar vergadering van 11 januari 2010.

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