



> Retouradres Postbus 320, 1110 AH Diemen

Zorgverzekeraars Nederland
t.a.v. de heer mr. A. Rouvoet
Postbus 520
3700 AM Zeist

0530.2016056622

Zorginstituut Nederland
Pakket

Eekholt 4
1112 XH Diemen
Postbus 320
1110 AH Diemen
www.zorginstituutnederland.nl
info@zinl.nl

T +31 (0)20 797 89 59

Contactpersoon

dr. M. van der Graaff
T +31 (0)20 797 88 92

Datum 18 juli 2016
Betreft pemetrexed (Alimta®) voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk

Onze referentie
2016056622

Geachte heer Rouvoet,

Zorginstituut Nederland heeft eind 2015 de herbeoordeling (de zogenaamde T=4 beoordeling) van pemetrexed (Alimta®) afgerond. Het Zorginstituut heeft pemetrexed beoordeeld aan de hand van de vier pakketcriteria¹: effectiviteit², kosteneffectiviteit³, noodzakelijkheid en uitvoerbaarheid. Met deze brief informeer ik u over het resultaat van de beoordeling en de integrale weging van de pakketcriteria. Het Zorginstituut heeft het standpunt ingenomen dat behandeling van het gemetastaseerd niet-kleincellig longcarcinoom (NSCLC) met pemetrexed voldoet aan 'de stand van de wetenschap en praktijk'. In het onderstaande lichten wij dit standpunt toe.

Achtergrond geneesmiddel en aandoening

Pemetrexed is beoordeeld voor de volgende geregistreerde indicaties:

- 1) "Als monotherapie voor de onderhoudsbehandeling van lokaal gevorderd of gemetastaseerd niet-kleincellig longcarcinoom anders dan overwegend plaveiselhistologie bij patiënten bij wie de ziekte onmiddellijk na op platina gebaseerde chemotherapie geen progressie heeft vertoond."
- 2) "Pemetrexed in combinatie met cisplatine is aangewezen als eerstelijnsbehandeling van patiënten met lokaal gevorderd of gemetastaseerd niet-kleincellig longcarcinoom, anders dan overwegend plaveiselcelhistologie."

Lokaal gevorderd of gemetastaseerd niet-kleincellig longcarcinoom wordt beschouwd als een niet-curabele ziekte en de behandeling is palliatief van opzet. Veel behandelopties zijn al doorlopen of niet meer zinvol. Patiënten zijn in dit stadium gemiddeld ongeveer 63 jaar en de gemiddelde overleving is ongeveer 1-2 jaar. De ziektelast bevindt zich rond de 0,9 (op een schaal van 0 tot 1). In 2013 werden ongeveer 2300 patiënten met pemetrexed behandeld.

¹ Pakketbeheer in de praktijk 3 (2013). Zorginstituut Nederland, Diemen. Via www.zorginstituutnederland.nl

² Beoordeling stand van de wetenschap en praktijk: geactualiseerde versie (2015). Zorginstituut Nederland, Diemen. Via www.zorginstituutnederland.nl

³ Rapport kosteneffectiviteit (2015). Zorginstituut Nederland, Diemen. Via www.zorginstituutnederland.nl

Samenvatting van de bevindingen

Bij deze beoordeling heeft het Zorginstituut zich laten adviseren door de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) voor de wetenschappelijke afwegingen. Gedurende het traject zijn belanghebbende partijen geconsulteerd.

Effectiviteit

Het Zorginstituut concludeert dat pemetrexed voldoet aan de 'stand van de wetenschap en praktijk' en dus ook aan het pakketcriterium 'effectiviteit'. De aangetoonde effectiviteit bij de onderhoudsbehandeling bestond onder meer uit een verlenging van mediane algehele overleving. Deze nam toe met 4 maanden tot ruim 18 maanden (onderhoudsfase met pemetrexed monotherapie) met instandhouding van kwaliteit van leven. De WAR oordeelde dat er bij de onderhoudsbehandeling sprake is van meerwaarde ten opzichte van behandeling met placebo. Bij inductiebehandeling ging de algehele overleving van 10,4 maanden (gemcitabine plus cisplatine) naar 11,8 maanden (pemetrexed plus cisplatine, een verschil van 1,4 maanden. Dit verschil was statistisch significant maar niet klinisch relevant. De WAR oordeelde dan ook dat hier sprake is van gelijke waarde ten opzichte van gemcitabine. De additionele ongunstige effecten van toevoeging van pemetrexed t.o.v. de vergeleken behandelingen waren acceptabel.

Noodzakelijkheid

Gemetastaseerde longkanker wordt beschouwd als een niet-curabele ziekte met een beperkte levensverwachting en een ziektelast van circa 0,9. De gemiddelde kosten per patiënt van pemetrexed zijn € 10.438 voor inductiebehandeling en € 12.786 voor de onderhoudsbehandeling.

Kosteneffectiviteit

De incrementele kosteneffectiviteitsratio (ICER) voor de inductiebehandeling is ongeveer € 93.000 per QALY, en voor de onderhoudsbehandeling ongeveer € 117.000 per QALY. Op basis van de ziektelast van gemetastaseerde longkanker is de relevante referentiewaarde €80.000 per QALY.³ Bij deze referentiewaarde is de kans dat pemetrexed kosteneffectief kan worden ingezet 40% bij de inductiebehandeling en 15% met de onderhoudsbehandeling.

Uitvoerbaarheid

Pemetrexed heeft, met geneesmiddelenkosten die worden geschat tussen de 23 en 29 miljoen euro per jaar, een significante impact op het zorgbudget. Recent zijn er door verschillende partijen zorgen geuit over de toegankelijkheid van nieuwe, dure (oncolytische) geneesmiddelen.^{4,5,6} Een gunstigere prijsstelling bevordert de uitvoerbaarheid van toepassing van pemetrexed. Die mogelijkheid dient zich aan, omdat het octrooi van pemetrexed binnenkort verloopt. Naar verwachting zullen dan aanzienlijk goedkopere generieke versies van pemetrexed op de markt komen.

Integrale weging pakketcriteria en pakketadvies

Pemetrexed voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk voor beide beoordeelde toepassingen. Daarmee is het in principe een te verzekeren prestatie.

⁴ <http://www.kwf.nl/SiteCollectionDocuments/Advies-KWF-werkgroep-Dure-Kankergeneesmiddelen-2015.pdf>

⁵ <http://www.nvz-ziekenhuizen.nl/library/25550>

⁶ http://www.nza.nl/1048076/1048181/Onderzoeksrapport_Toegankelijkheid_en_betaalbaarheid_van_geneesmiddelen_in_de_medisch_specialistis.pdf

Zorginstituut Nederland
Pakket

Datum
18 juli 2016

Onze referentie
2016056622

De geraamde kosten ten laste van het basispakket van het gebruik van pemetrexed bij deze indicatie zijn nu nog aanzienlijk, de maximale schatting bedraagt € 29 miljoen. Gegeven de aanstaande octrooiafloop achten wij de kans groot dat de kosteneffectiviteit (kosten per QALY) binnenkort voor beide toepassingen zal dalen tot onder de door het Zorginstituut als relevant beschouwde referentiewaarde van € 80.000. Het Zorginstituut is daarom van oordeel dat pemetrexed gehandhaafd kan blijven in het verzekerde pakket. Zorginstituut Nederland zal wel het gebruik van pemetrexed (Alimta®) en eventuele toekomstige generieke middelen monitoren.

Zorginstituut Nederland
Pakket

Datum
18 juli 2016

Onze referentie
2016056622

Hoogachtend,

Arnold Moerkamp
Voorzitter Raad van Bestuur

cc. VWS, t.a.v. Dr. M.T.M. van Raaij



Farmacotherapeutisch rapport pemetrexed (Alimta[®]) bij de indicatie 'lokaal gevorderd of gemetastaseerd niet-kleincellig longcarcinoom, anders dan overwegend plaveiselcelhistologie'

Het Zorginstituut heeft na inwinnen van advies van de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) het farmacotherapeutisch rapport vastgesteld voor het geneesmiddel pemetrexed (Alimta[®]) als onderhoudsbehandeling en eerstelijnsbehandeling voor de behandeling van lokaal gevorderd of gemetastaseerd niet-kleincellig longkanker (NSCLC), anders dan overwegend plaveiselcelhistologie.

Bij de beoordeling is gebruik gemaakt van de, voor Zorginstituut Nederland betrekkelijk nieuwe, GRADE-methode. GRADE staat voor 'Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation' en dit maakt een inschatting mogelijk van de kwaliteit van het totale pakket aan verzameld bewijs. Een belangrijk kenmerk van GRADE is dat de beschikbare bewijskracht per uitkomstmaat wordt verzameld en beoordeeld. De uitkomstmaten worden in drie categorieën verdeeld op basis van hun belang voor de uiteindelijke besluitvorming: cruciale (score 9-7), belangrijke (score 6-4) en minder belangrijke uitkomstmaten (score 3-1). Daarbij kan de mate van kwaliteit van studies worden afgewaardeerd ("downgraden"), resp. de kwaliteit van een observationele studie worden opgewaardeerd ("upgraden"). Hiervoor bestaan nauw omschreven regels. De reden waarom bij bepaalde aspecten af- of opgewaardeerd wordt, staat onder de GRADE evidence tabel beschreven.

Samenvatting

Aanleiding:

In 2009 is pemetrexed beoordeeld door de Commissie Farmaceutische Hulp (CFH) als eerstelijnsbehandeling. De eindconclusie was toen dat pemetrexed, in de vaste combinatie met cisplatine, een therapeutische meerwaarde had als eerstelijnsbehandeling van gevorderd of gemetastaseerd niet-plaveiselcel NSCLC t.o.v. gemcitabine in combinatie met cisplatine. Pemetrexed is vervolgens voor deze indicatie voorlopig in de beleidsregel "Dure Geneesmiddelen" opgenomen. Vier jaar na de voorlopige opname zou een herbeoordeling plaats vinden.

Tussen 2009 en 2014 is het behandelregime van pemetrexed veranderd. In 2009 stond in de 1B-tekst dat pemetrexed maximaal 6 keer toegediend mocht worden. Nu is het echter mogelijk om, na 4 cycli inductiebehandeling met op platina gebaseerde chemotherapie (incl. pemetrexed), een onderhoudsbehandeling met pemetrexed te geven. De fabrikant heeft aangegeven dat 24% van de Nederlandse patiënten met niet-plaveiselcel NSCLC die worden behandeld met op platina gebaseerde chemotherapie een onderhoudsbehandeling met pemetrexed krijgt. Hiervan had circa 90% een inductiebehandeling met pemetrexed gehad en 10% een inductiebehandeling met gemcitabine, paclitaxel, docetaxel, vinorelbine of irinotecan. In een ander observationeel onderzoek kreeg 28% van de Nederlandse patiënten met niet-plaveiselcel NSCLC die behandeld waren met pemetrexed in combinatie met cisplatine of carboplatine een onderhoudsbehandeling met pemetrexed. In dit onderzoek kreeg ~60% van de patiënten geen onderhoudsbehandeling vanwege progressie of omdat men de behandeling staakte vanwege intolerantie. Het Zorginstituut heeft daarom besloten om eerst te bepalen of pemetrexed een plaats heeft als onderhoudsbehandeling t.o.v. best ondersteunende zorg. Indien de conclusie getrokken kan worden dat pemetrexed als onderhoudsbehandeling een therapeutische meerwaarde heeft, dan zullen de effecten van pemetrexed tijdens de inductie- (max. 4 cycli) én onderhoudsfase worden meegenomen bij de bepaling van de therapeutische waarde van pemetrexed als eerstelijnsbehandeling.

In dit rapport beoordeelde indicaties:

“Als monotherapie voor de onderhoudsbehandeling van lokaal gevorderd of gemetastaseerd niet-kleincellig longcarcinoom anders dan overwegend plaveiselhistologie bij patiënten bij wie de ziekte onmiddellijk na op platina gebaseerde chemotherapie geen progressie heeft vertoond.”

“Pemetrexed in combinatie met cisplatine is aangewezen als eerstelijnsbehandeling van patiënten met lokaal gevorderd of gemetastaseerd niet-kleincellig longcarcinoom, anders dan overwegend plaveiselcelhistologie.”

PICO:

	Indicatie: “Onderhoudsbehandeling”	Indicatie: “Eerstelijnsbehandeling”
Patiënten	Patiënten met stadium IIIB/IV niet-kleincellig NSCLC die geen progressie vertoonden na inductiebehandeling met chemotherapie	Patiënten met stadium IIIB/IV niet-kleincellig NSCLC die niet eerder zijn behandeld met chemotherapie
Interventie	Pemetrexed monotherapie	Pemetrexed + cisplatine (en vervolgens pemetrexed monotherapie)
Controle	Best ondersteunende zorg	Gemcitabine + cisplatine (en vervolgens pemetrexed monotherapie)
Uitkomstmaten + classificatie in GRADE	Algehele Overleving (cruciale uitkomstmaat (9)) Progressievrije overleving ^a (cruciale uitkomstmaat (7)) Kwaliteit van leven ^a (cruciale uitkomstmaat (7)) Staken van de behandeling vanwege ongunstige effecten (belangrijke uitkomstmaat (5)) Ernstige ongunstige effecten (belangrijke uitkomstmaat (5)) Ernstige hematologische ongunstige effecten (belangrijke uitkomstmaat (4))	
Weegfactoren van de uitkomstmaten (1-9) staan tussen haakjes.		
^a Voor de interpretatie van de betekenis van de resultaten bij de uitkomstmaat progressievrije overleving zijn de resultaten van kwaliteit van leven van cruciaal belang.		

Eindconclusie therapeutische waarde:

Pemetrexed monotherapie toegepast als onderhoudsbehandeling voor niet-plaveiselcel NSCLC:

In twee fase III studies (*JMEN* en *PARAMOUNT*) verlengde een onderhoudsbehandeling met pemetrexed de algehele overlevingsduur t.o.v. placebo (gepoolde HR = 0,74; 95%: 0,64-0,86) bij patiënten met niet-plaveiselcel NSCLC (stadium IIIB/IV) die een inductiebehandeling met op platina gebaseerde chemotherapie hadden gehad. Het verschil was klinisch relevant (mediane verschil = 2,9 en 5,2 maanden). Ook de progressievrije overlevingsduur was statistisch significant en in klinisch relevante mate (gepoolde HR = 0,53; 95%: 0,46-0,61) verlengd t.o.v. placebo. Er was in de studies geen significant verschil in kwaliteit van leven tussen de studie-armen. Het percentage patiënten dat de behandeling met pemetrexed staakte vanwege ongunstige effecten (8%) en het percentage patiënten dat een ernstige bijwerking meldde (17%) was over het algemeen beperkt.

Op basis van de GRADE resultaten heeft de commissie een redelijk vertrouwen in de gepoolde effectschattingen bij de uitkomstmaten algehele overleving, progressievrije overleving, percentage patiënten dat de behandeling staakte vanwege ongunstige effecten en het percentage patiënten dat een ernstige ongunstige effecten meldde. De gepoolde gegevens ontbreken bij de uitkomstmaten: kwaliteit van leven en ernstige hematologische ongunstige effecten, omdat de rapportage van de data in de individuele studies van onvoldoende kwaliteit was.

Op basis van de bovenstaande gegevens is de volgende conclusie geformuleerd: “Bij de onderhoudsbehandeling van patiënten met lokaal gevorderd of gemetastaseerd niet-plaveiselcel NSCLC bij patiënten bij wie de ziekte onmiddellijk na op platina gebaseerde chemotherapie geen progressie heeft vertoond, heeft pemetrexed een therapeutische meerwaarde ten opzichte van beste ondersteunende zorg.”

Pemetrexed+cisplatine toegepast als eerstelijnsbehandeling voor niet-plaveiselcel NSCLC:

Vanwege de therapeutische meerwaarde van pemetrexed als onderhoudsbehandeling zijn de effecten van pemetrexed tijdens de inductie- (max. 4 cycli) en onderhoudsfase meegenomen bij de bepaling van de therapeutische waarde van pemetrexed als eerstelijnsbehandeling. Bij de plaatsbepaling zijn de resultaten van drie studies betrokken; één studie waarin de effectiviteit van pemetrexed met name is bepaald tijdens de inductiefase (max. 6 cycli; *JMBD* studie) en twee studies waarin de effectiviteit van pemetrexed is bepaald tijdens de onderhoudsfase (*JMEN* en *PARAMOUNT* studie). Er is dus geen studie waarin de effectiviteit van pemetrexed als eerstelijnsbehandeling (inductiebehandeling gevolgd door een

onderhoudsbehandeling) is bepaald. Het was niet mogelijk om de resultaten van de verschillende studies te poolen. De commissie heeft daarom ook naar de resultaten van de individuele studies gekeken. In een direct vergelijkende fase III (*JMBD*) studie was er een statistisch significante langere overlevingsduur bij patiënten die waren behandeld met de combinatie van pemetrexed en cisplatine t.o.v. patiënten die waren behandeld met de combinatie van gemcitabine en cisplatine (mediane verschil = 1,4 maanden; HR=0,81; 95% BI: 0,70-0,94). Dit verschil in algehele overleving voldoet niet aan de Paskwilcriteriaⁱ. Daarbij lijkt op basis van een indirecte vergelijking het risico op overlijden na een onderhoudsbehandeling met pemetrexed vergelijkbaar tussen patiënten die voorafgaand een inductiebehandeling met pemetrexed hadden gehad (t.o.v. placebo HR = 0,78) en patiënten die voorafgaand een inductiebehandeling met een ander chemotherapeuticum hadden gehad (t.o.v. placebo HR = 0,71). De overlevingswinst die werd gezien tijdens de inductiefase t.o.v. gemcitabine lijkt dus te "verwateren" als patiënten een onderhoudsbehandeling met pemetrexed krijgen. Verder was er in de *JMBD* studie geen statistisch significant verschil in progressievrije overleving en ontbreken gegevens over kwaliteit van leven. In termen van veiligheid kan de combinatie van pemetrexed en cisplatine t.o.v. de combinatie van gemcitabine en cisplatine als iets veiliger worden beschouwd door de lagere incidentie van hematologische ongunstige effecten. In de *JMBD* studie verschilden het percentage patiënten dat de behandeling staakte vanwege ongunstige effecten en het percentage patiënten met ernstige bijwerkingen niet significant.

Op basis van de bovenstaande gegevens is de volgende conclusie geformuleerd: "Bij de eerstelijnsbehandeling (inductiebehandeling gevolgd door een onderhoudsbehandeling) van patiënten met lokaal gevorderd of gemetastaseerd niet-plaveiselcel NSCLC heeft pemetrexed in combinatie met cisplatine een therapeutische gelijke waarde ten opzichte van gemcitabine in combinatie met cisplatine."

ⁱ De Paskwilcriteria zijn de criteria die de Commissie Beoordeling Oncologische Middelen (CieBOM) van de Nederlandse Vereniging van Medische Oncologie (NVMO) en worden gebruikt om te bepalen of een effect klinisch relevant is.

1. Inleiding

In 2009 is pemetrexed beoordeeld door de Commissie Farmaceutische Hulp (CFH) als eerstelijnsbehandeling. De eindconclusie was toen dat pemetrexed, in de vaste combinatie met cisplatine, een therapeutische meerwaarde had als eerstelijnsbehandeling van gevorderd of gemetastaseerd niet-plaveiselcel NSCLC t.o.v. gemcitabine. Pemetrexed is vervolgens voor deze indicatie voorlopig in de beleidsregel "Dure Geneesmiddelen" opgenomen. Vier jaar na de voorlopige opname zou een herbeoordeling plaats vinden. Daarnaast is in 2011 pemetrexed geregistreerd voor de onderhoudsbehandeling van patiënten met gevorderd of gemetastaseerd niet-plaveiselcel NSCLC. Deze indicatie is niet eerder door het Zorginstituut beoordeeld.

In dit rapport beoordeelde indicaties van pemetrexed.

"Als monotherapie voor de onderhoudsbehandeling van lokaal gevorderd of gemetastaseerd niet-kleincellig longcarcinoom anders dan overwegend plaveiselcelhistologie bij patiënten bij wie de ziekte onmiddellijk na op platina gebaseerde chemotherapie geen progressie heeft vertoond."

"Pemetrexed in combinatie met cisplatine is aangewezen als eerstelijnsbehandeling van patiënten met lokaal gevorderd of gemetastaseerd niet-kleincellig longcarcinoom, anders dan overwegend plaveiselcelhistologie."

Overige indicaties van pemetrexed.

Pemetrexed is in 2004 geregistreerd voor de tweedelijnsbehandeling van patiënten met lokaal gevorderd of gemetastaseerd niet-kleincellig longcarcinoom, anders dan overwegend plaveiselcelhistologie. In Nederland krijgt maar zo'n 10% van de patiënten met niet-plaveiselcel NSCLC als tweedelijnsbehandeling pemetrexed toegediend. Vanwege het beperkte gebruik van pemetrexed als tweedelijnsbehandeling is in dit rapport geen conclusie getrokken over de therapeutische waarde van pemetrexed als tweedelijnsbehandeling. Daarnaast werd in 2004 pemetrexed, in combinatie met cisplatine, geregistreerd voor de behandeling van chemotherapie-naïeve patiënten met inoperabel maligne mesothelioom van de pleura. Ook deze toepassing blijft in dit rapport buiten beschouwing.

1a Inleiding geneesmiddel

Geneesmiddel.

Pemetrexed, 500 mg poeder voor concentraat voor oplossing intraveneuze infusie.

Dosering geneesmiddel bij patiënten met niet-plaveiselcel NSCLC.

500 mg/m² lichaamsoppervlak is de aanbevolen dosis, toegediend als een intraveneuze infusie gedurende 10 minuten op de eerste dag van elke 21-daagse cyclus. Als onderdeel van de inductiebehandeling dient cisplatine (75 mg/m² lichaamsoppervlak) ongeveer 30 minuten na voltooiing van de infusie met pemetrexed te worden toegediend.

Werkingsmechanisme geneesmiddel.

Pemetrexed remt de enzymen thymidylaatsynthetase (TS), dihydrofolaatreductase (DHFR) en glycinamide-ribonucleotide-formyltransferase (GARFT). Deze enzymen zijn essentieel voor de *de novo* synthese van thymidine en purinenucleotiden. Pemetrexed wordt opgenomen in de cel en snel omgezet tot polyglutamaatvormen, die nog sterkere remmers van TS en GARFT zijn. Polyglutamering is een tijds- en concentratie afhankelijk proces dat plaatsvindt in tumorcellen en, in mindere mate, in normale weefsels.

1b Inleiding over de aandoening

Ontstaanswijze.

Longkanker is voor 85% van de gevallen toe te schrijven aan blootstelling aan sigarettenrook.¹ Globaal kan longkanker onderverdeeld worden in twee vormen: kleincellig en niet-kleincellig. Niet-kleincellige longkanker (NSCLC) kan weer onderverdeeld worden in verschillende histologische subtypes, namelijk plaveiselcelcarcinoom, adenocarcinoom, grootcellig carcinoom en ongedifferentieerd carcinoom.²

Symptomen.

De symptomen van longkanker kunnen zeer wisselend zijn en zijn mede afhankelijk van de plaats en de grootte van de tumor en van eventuele uitzaaiingen. In het begin, als de tumor nog relatief klein is, zijn er geen of "vage" symptomen zoals zich niet helemaal fit voelen en minder eetlust. Symptomen die later optreden en meer in de richting van longkanker wijzen zijn: optreden van prikkelhoest, veranderd hoestpatroon, bloed ophoesten, gewichtsverlies, toename van de kortademigheid, herhaaldelijke luchtweginfecties en pijn in de borstkas en/of pijn elders in het lichaam door uitzaaiingen.

Prevalentie/incidentie.

In 2012 werd bij circa 11.850 nieuwe patiënten een longcarcinoom gediagnosticeerd.³ Bij ongeveer 80% van hen gaat het om een NSCLC.⁴ Ongeveer 20% van de patiënten met NSCLC komt in aanmerking voor resectie van de tumor.⁴ De overige patiënten komen hiervoor niet in aanmerking, doordat de tumor zich locoregionaal heeft uitgebreid of is gedissemineerd.

Ernst.

In 2003 was de 5-jaarsoverleving van patiënten met NSCLC 14%.⁴ De ernst van de ziekte is afhankelijk van het ziektestadium. Wanneer longkanker in een vroeg stadium wordt gediagnosticeerd en de tumor nog chirurgisch verwijderd kan worden, zijn de overlevingskansen aanzienlijk hoger dan wanneer de tumor in een gevorderd stadium wordt ontdekt. De 5-jaarsoverleving bij patiënten met primaire tumor met een afmeting van 2 cm of minder (stadium T1a) is 65-80% na een lobectomie.⁴ De 5-jaarsoverleving bij patiënten met gemetastaseerde tumoren (stadium IV) die behandeld worden met een combinatie van chemotherapie met radiotherapie is 9-14%.⁴

De ziektelast wordt bepaald op basis van het verlies van kwaliteit van leven en mogelijke verkorting van de levensduur. In de 2010 GBD studie van de WHO is de 'disability weight' voor gemetastaseerde NSCLC 0,48.⁵

Behandeling.

De standaardbehandeling voor resectabele NSCLC is de chirurgische verwijdering van de tumor met een systematische mediastinale lymfeklierdissectie.⁴ Bij patiënten bij wie de tumor zich locoregionaal heeft uitgebreid, is chemotherapie de eerstelijnsbehandeling. Bij patiënten met gedissemineerde tumor wordt een systemische behandeling gebruikt.⁴

Bij patiënten met stadium IIIB/IV NSCLC heeft, bij het ontbreken van contra-indicaties, een platinumhoudende combinatie de voorkeur boven een niet-platinumhoudende combinatie.⁴ In de richtlijn wordt aanbevolen om patiënten met een derdegeneratie cytostaticum (paclitaxel, docetaxel, gemcitabine, pemetrexed, vinorelbine, irinotecan) te behandelen, omdat met deze middelen betere therapeutische resultaten worden bereikt dan met eerdere generatie cytostatica. Verder heeft de combinatie van twee middelen de voorkeur, omdat de toevoeging van een derde cytostaticum aan een platinumhoudend doublet niet leidt tot een langere overleving⁶ en meer kans geeft op toxiciteit. De optimale duur van eerstelijns-platinumhoudende chemotherapie voor patiënten met een gemetastaseerd NSCLC is 4 cycli. In de Nederlandse behandelrichtlijn wordt geen voorkeur uitgesproken voor een specifiek platinumhoudend doublet voor patiënten met NSCLC.⁴ De keuze voor een specifiek schema is namelijk afhankelijk van patiënt- en tumorgerelateerde factoren (o.a. histologie) en de te verwachten bijwerkingen.

Patiënten met stadium IIIB/IV niet-plaveiselcel NSCLC worden bij voorkeur behandeld met cisplatine en een derdegeneratie cytostaticum uitgezonderd gemcitabine.⁴ Dit advies is gebaseerd op de resultaten van een fase III studie waarin de kans op overlijden hoger was bij patiënten met stadium IIIB/IV niet-plaveiselcel NSCLC die met carboplatine behandeld waren t.o.v. cisplatine (HR=1,12; 95% BI: 1,01-1,23) zonder dat een significant verschil in ernstige (graad 3-4) toxiciteit optrad. Verder gaf in een andere fase III studie de combinatie van pemetrexed en cisplatine een groter overlevingsvoordeel t.o.v. gemcitabine en cisplatine bij patiënten met een stadium IV niet-plaveiselcel NSCLC.^{4,7} Voor de overige cisplatinehoudende combinaties is de invloed van de interactie van histologie op de overleving niet onderzocht. Volgens de aanbeveling in de richtlijn kan bij patiënten met stadium IV niet-plaveiselcel

NSCLC een behandeling met carboplatine, paclitaxel en bevacizumab overwogen worden.⁴ Onderhoudsbehandeling met pemetrexed kan overwogen worden bij patiënten die geen progressie hebben na een inductiebehandeling.

Patiënten met stadium IV NSCLC en een activerende epidermale groeifactor receptor (EGFR) mutatie worden bij voorkeur behandeld met een EGFR tyrosine kinase remmer (EGFR-TKI) als initiële behandeling. Wanneer gegevens over EGFR-mutatie-analyse pas later bekend worden, dient de behandeling in de onderhoudsfase, tweede of latere lijn te bestaan uit een EGFR-TKI. Onderhoudsbehandeling met erlotinib kan overwogen worden bij patiënten die geen progressie hadden na een inductiebehandeling. Dit advies is gebaseerd op de resultaten van een fase III studie. In de totale studiepopulatie was de progressievrije overlevingsduur (12 vs 11 wk; HR=0,71; 95% BI: 0,62-0,82) en algehele overlevingsduur (12 vs 11 mnd; HR=0,81; 95% BI: 0,70-0,95) significant langer in de erlotinib-arm t.o.v. de placebo-arm. Subgroepanalyses lieten een zeer groot voordeel zien bij patiënten met een tumor met een activerende EGFR-mutatie.⁴

1c Mening van de fabrikant over de therapeutische waarde van pemetrexed

Pemetrexed monotherapie toegepast als onderhoudsbehandeling voor niet-plaveiselcel NSCLC:

"Pemetrexed monotherapie toegepast als onderhoudsbehandeling resulteert in een significante verlenging van zowel de progressievrije- als de algehele overleving van niet-plaveiselcel NSCLC patiënten. De grootste toename van overleving wordt gezien wanneer pemetrexed bij deze patiënten wordt ingezet na inductiechemotherapie met pemetrexed+cisplatine (continuation maintenance). Langdurige onderhoudsbehandeling met pemetrexed monotherapie wordt goed verdragen. In de fase III studies van pemetrexed onderhoudsbehandeling werden geen nieuwe, nog niet eerder geobserveerde bijwerkingen gerapporteerd. Voor patiënten met niet-plaveiselcel NSCLC bij wie de ziekte onmiddellijk na op platina gebaseerde chemotherapie geen progressie heeft vertoond heeft onderhoudsbehandeling met pemetrexed monotherapie een therapeutische meerwaarde t.o.v. de vergelijkende behandeling bestaande uit ondersteunende zorg."

Pemetrexed+cisplatine toegepast als eerstelijnsbehandeling voor niet-plaveiselcel NSCLC:

"De bevindingen in dit dossier bevestigen de conclusie van de initiële (T=0) beoordeling over de therapeutische waarde van pemetrexed. Op basis van de betere overleving, recent in absolute zin door de observationele FRAME studie bevestigd in de Europese behandelpraktijk, een gunstiger veiligheidsprofiel (o.a. minder hematologische bijwerkingen, minder bloedtransfusies en minder gebruik van erythropoëtine en granulocyten groeifactoren), en ondersteund door een ruime ervaring, ruimere toepasbaarheid en een groter gebruiksgemak heeft pemetrexed+cisplatine een therapeutische meerwaarde t.o.v. gemcitabine+cisplatine als eerstelijnsbehandeling voor patiënten met niet-plaveiselcel NSCLC."

2. Beoordelingsmethode

2a Keuze vergelijkende behandeling

Voor de plaatsbepaling van pemetrexed wordt vergeleken met de behandeling die volgens de Nederlandse behandelrichtlijn wordt gezien als eerstekeusbehandeling en/of de behandeling die het meest gebruikt wordt in de dagelijkse Nederlandse praktijk. Tussen de eerste beoordeling in 2009 en nu is het behandelregime van pemetrexed veranderd. In 2009 stond in de 1B-tekst namelijk dat pemetrexed maximaal 6 keer toegediend mocht worden op basis van de resultaten van de *JMBD* studie. Nu is het echter mogelijk om, na 4 cycli inductiebehandeling met op platina gebaseerde chemotherapie (incl. pemetrexed), een onderhoudsbehandeling met pemetrexed te geven.

Pemetrexed (monotherapie) is geïndiceerd als monotherapie voor de onderhoudsbehandeling van lokaal gevorderd of gemetastaseerd niet-plaveiselcel NSCLC bij patiënten bij wie de ziekte onmiddellijk na op platina gebaseerde chemotherapie geen progressie heeft vertoond. In de Nederlandse behandelrichtlijn staat dat patiënten die geen progressie hebben op de eerstelijns inductiebehandeling met chemotherapie een onderhoudsbehandeling met pemetrexed of erlotinib kunnen krijgen. Belangrijke factoren bij de behandelingsoverweging zijn de histologie, de tumorrespons na eerstelijnsbehandeling, de residuale toxiciteit en de voorkeur van de patiënt.⁴ Bij patiënten die geen EGFR mutatie hebben, heeft een onderhoudsbehandeling met pemetrexed de voorkeur boven die met erlotinib. Daarom wordt in dit rapport de effectiviteit van pemetrexed als onderhoudsbehandeling vergeleken met die van best ondersteunende zorg (of te wel placebo) bij patiënten met niet-plaveiselcel NSCLC die geen progressie hadden na 4 cycli op platina gebaseerde chemotherapie.

Pemetrexed in combinatie met cisplatine is geïndiceerd als eerstelijnsbehandeling van patiënten met niet-plaveiselcel NSCLC. In de Nederlandse richtlijn wordt aanbevolen om patiënten met stadium IIIB/IV niet-plaveiselcel NSCLC te behandelen met cisplatine en een derdegeneratie cytostaticum (uitgezonderd gemcitabine). Bij patiënten met een contra-indicatie voor cisplatine kan cisplatine desgewenst vervangen worden door carboplatine. De aanbeveling in de Nederlandse richtlijn⁴ is gebaseerd op de resultaten van de *JMBD* studie⁷. Van de derdegeneratie cytostatica is pemetrexed op dit moment de meest gebruikte behandeling bij patiënten met niet-plaveiselcel NSCLC in de Nederlandse dagelijkse praktijk. Als alternatief wordt gemcitabine het meest toegediend in de Nederlandse dagelijkse praktijk. Mede omdat in fase III onderzoek de effectiviteit van pemetrexed direct is vergeleken met die van gemcitabine en gemcitabine het meest toegediende alternatief is in Nederland, wordt in dit rapport de effectiviteit van pemetrexed als eerstelijnsbehandeling (incl. de mogelijkheid om pemetrexed als onderhoudsbehandeling te geven) vergeleken met die van gemcitabine (incl. de mogelijkheid om te switchen naar een onderhoudsbehandeling met pemetrexed) bij chemotherapie-naïeve patiënten met niet-plaveiselcel NSCLC.

2b Relevante uitkomstmaten.

De belangrijkste uitkomstmaat is de algehele overleving (OS). Deze uitkomstmaat is geclassificeerd als cruciaal (zie appendix 3 en 4ⁱⁱ). Andere (maar minder belangrijke) cruciale uitkomstmaten zijn progressievrije overleving (PFS) en kwaliteit van leven (zie appendix 3 en 4). PFS is gedefinieerd als tijd van randomisatie tot hetzij ziekteprogressie (radiologisch vastgesteld volgens de maatstaven van de Response Evaluation Criteria in Solid Tumors Group (RECIST criteria)) hetzij dood ongeacht doodsoorzaak. Kwaliteit van leven is verder van cruciaal belang voor de interpretatie van de betekenis van de PFS. Kwaliteit van leven kan met verschillende vragenlijsten (o.a. EQ-5D vragenlijsten) gemeten worden. Een minder belangrijke uitkomstmaat is de tumorrespons. Deze maat is de som van complete en partiële respons volgens de RECIST criteria. Omdat deze uitkomstmaat als minder belangrijk is geclassificeerd, zijn de resultaten van deze uitkomstmaat niet in dit rapport beschreven.

Daarnaast zijn ongunstige effecten van de behandeling belangrijke uitkomstmaten. Als belangrijke uitkomstmaten zijn bij deze beoordeling meegenomen: staken van de behandeling vanwege ongunstige effecten, ernstige ongunstige effecten (graad 3, 4 of 5) en ernstige hematologische ongunstige effecten (zie appendix 3 en 4). Wij hebben geen van de ongunstige effecten geclassificeerd als cruciaal, omdat (zeer) ernstige ongunstige effecten al meegenomen kunnen zijn in de uitkomstmaat kwaliteit van leven.

ⁱⁱ Om praktische redenen zijn verschillende figuren als appendices toegevoegd bij dit rapport. Deze appendices zijn wel betrokken bij de beoordeling.

2c Verantwoording literatuuronderzoek

Bij de beoordeling werd gebruik gemaakt van de 1B-tekst van het registratiedossier, de EPAR en van onderzoeken die gepubliceerd zijn in peer reviewed tijdschriften. Een literatuuronderzoek werd uitgevoerd in de bestanden van *Medline*, *Embase* en *Cochrane* op 02 juli 2014. De volgende zoektermen werden gebruikt: pemetrexed, Alimta, (non-small cell lung cancer*). Er werden geen relevante trials gevonden die niet in het dossier aanwezig waren.

Tabellen 1- 3 geven weer welke van de gevonden studies en andere bronnen zijn gebruikt. De *JMBD* studie⁷ was bij de initiële beoordeling in 2009 meegenomen.

Tabel 1. Klinische studies die betrokken zijn in de beoordeling

1 ^e auteur en jaar van publicatie	onderzoeks-opzet (level of evidence)	patiënten		interventie en controle	follow-up-duur	primaire uitkomstmaat	kans op bias (zie appendix 1)
		N	kenmerken				
Scagliotti, 2008 ⁷ Scagliotti, 2009 ⁸	open label, gerandomiseerd, klinisch onderzoek; fase III; <i>JMBD</i> [ITT analyse]	1725	NSCLC; stadium IIIB (24%) of IV (76%); ECOG 0 (36%) en 1 (64%)	- pemetrexed (500 mg/m ²) + cisplatine (75 mg/m ²) op dag 1 van elke 21-daagse cyclus (max # cycli = 6) - gemcitabine (1250 mg/m ²) op dag 1 en 8 + cisplatine (75 mg/m ²) op dag 1 van elke 21-daagse cyclus (max # cycli = 6)	?	- OS	aanwezig: - niet geblindeerd; - in de subgroep analyse bij patiënten met niet-plaveiselcel NSCLC is het onbekend of voor alle verschillen in uitgangswaarden is gecorrigeerd.
Ciuleanu, 2009 ⁹ Belani, 2012 ¹⁰	dubbelblind, gerandomiseerd, klinisch onderzoek; fase III <i>JMEN</i> [ITT analyse]	663	NSCLC; voorafgaand behandeld met 4 cycli doublet chemotherapie (58% gemcitabine + carboplatine of cisplatine); stadium IIIB (19%) of IV (81%); ECOG 0 (40%) en 1 (60%)	- pemetrexed (500 mg/m ²) op dag 1 van elke 21-daagse cyclus - placebo op dag 1 van elke 21-daagse cyclus	max = 41,5 mnd	- PFS	aanwezig: - in de subgroep analyse bij patiënten met niet-plaveiselcel NSCLC is het onbekend of voor alle verschillen in uitgangswaarden is gecorrigeerd; - blinding werd opgeheven na progressie.
Paz-Ares, 2012 ¹¹ Gridelli, 2012 ¹² Paz-Ares, 2013 ¹³	dubbelblind, gerandomiseerd, klinisch onderzoek; fase III <i>PARAMOUNT</i> [ITT analyse]	539	niet-plaveiselcel NSCLC; voorafgaand behandeld met 4 cycli cisplatine + pemetrexed; stadium IIIB (9%) of IV (91%); ECOG 0 (32%) en 1 (68%)	- pemetrexed (500 mg/m ²) op dag 1 van elke 21-daagse cyclus - placebo op dag 1 van elke 21-daagse cyclus	mediaan = 12,5 mnd	- PFS	aanwezig voor uitkomstmaat overleving: - blinding werd opgeheven na progressie.

? = geen data beschikbaar
ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; ITT = intention-to-treat; NSCLC = niet-kleincellig longcarcinoom; OS = algehele overleving; PFS = progressievrije overleving

Tabel 2. Klinische studies die niet zijn betrokken in de herbeoordeling

1 ^e auteur en jaar van publicatie	reden van verwerpen
Manegold, 2000 ¹⁴	Kleine open-label fase II studie met maar 36 patiënten.
Shephard, 2001 ¹⁵	Kleine open-label fase II studie met maar 32 patiënten.
Scagliotti, 2011 ¹⁶	Analyse van 'treatment-by-histology' interactie voor de drie fase III studies (<i>JMEI</i> (waarin de effectiviteit van pemetrexed als tweedelijnsbehandeling is bepaald), <i>JMBD</i> en <i>JMEN</i>). De meeste resultaten stonden echter ook al vermeld in de artikelen van de studies.
Schnabel, 2012 ¹⁷	Observationele studie waarin de effectiviteit van pemetrexed (excl. onderhoudsbehandeling) is bepaald. De resultaten van deze studie zijn wel in de discussie sectie bij de gunstige effecten beschreven.

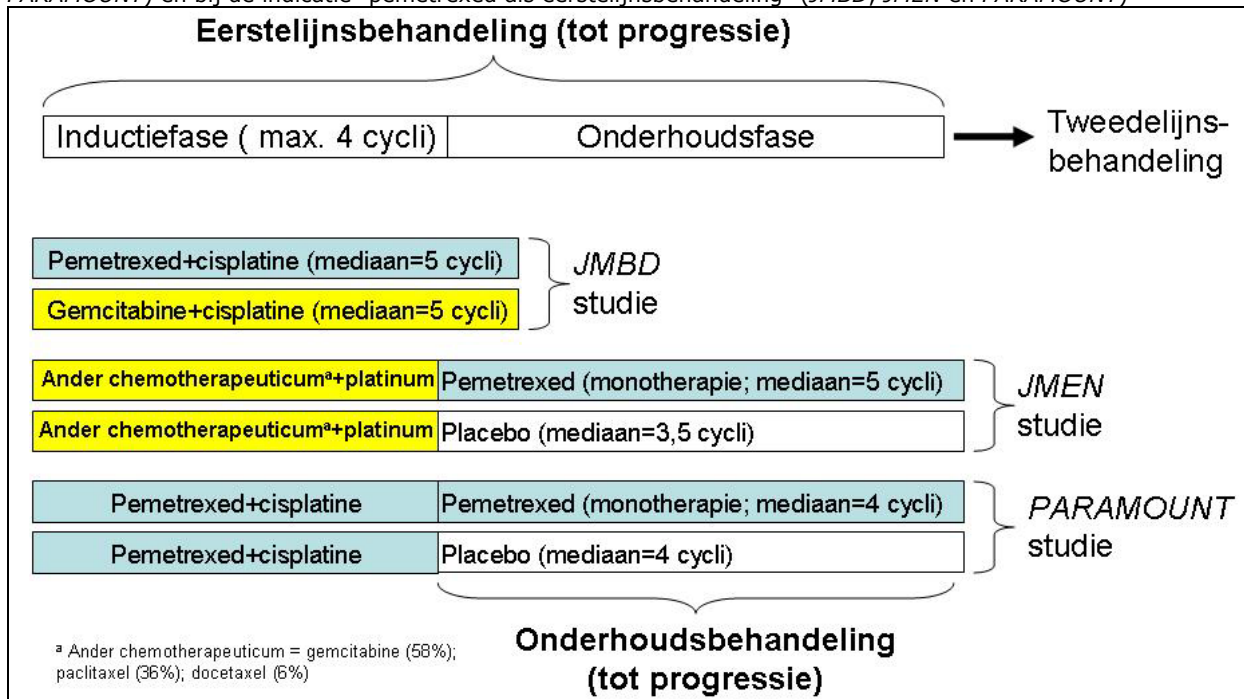
Tabel 3. Andere bronnen die zijn gebruikt in de herbeoordeling

titel {referenties}	uitgevende instantie
Assessment report for Alimta® 18, 19, 20	EMA, Londen
Niet-kleincellig longcarcinoom. Landelijke richtlijn, Versie: 2.0 ⁴	Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO, Utrecht

3. Therapeutische waarde

De therapeutische waarde van pemetrexed bij beide indicaties (onderhoudsbehandeling en eerstelijnsbehandeling) is beoordeeld op de criteria gunstige effecten, ongunstige effecten, ervaring, toepasbaarheid en gebruiksgemak.

Figuur 1. Studies die zijn betrokken bij de indicatie "pemetrexed als onderhoudsbehandeling" (JMEN en PARAMOUNT) en bij de indicatie "pemetrexed als eerstelijnsbehandeling" (JMBD, JMEN en PARAMOUNT)



3a Gunstige effecten

Evidentie

Pemetrexed monotherapie toegepast als onderhoudsbehandeling voor niet-plaveiselcel NSCLC:

De effectiviteit van pemetrexed als onderhoudsbehandeling is bepaald in twee gerandomiseerde en placebogecontroleerde studies (JMEN⁹ en PARAMOUNT¹¹).

Opzet JMEN: JMEN was een dubbelblinde, placebogecontroleerde, multicenter fase III studie waarin de effectiviteit van pemetrexed als onderhoudsbehandeling werd bestudeerd bij 663 patiënten met lokaal gevorderd of gemetastaseerd niet-kleincellig longkanker (NSCLC) die geen progressie vertoonden na inductiebehandeling (4 cycli) met op platina (44% cisplatine; 56% carboplatine) gebaseerde chemotherapie (58% gemcitabine; 36% paclitaxel; 6% docetaxel). Patiënten met een levensverwachting van ten minste 12 weken werden gerandomiseerd in een 2:1 ratio naar onderhoudsbehandeling met pemetrexed (500 mg/m²) of placebo. Randomisatie werd gestratificeerd voor ziektestadium, ECOG-performancestatus, geslacht, respons op inductiebehandeling, non-platinumcomponent in het inductieregime en hersenmetastasering. Het primaire eindpunt was progressievrije overleving (PFS) tijdens de onderhoudsfase op basis van beeldvorming zoals beoordeeld door de lokale onderzoeker. De studie was ontworpen als een superioriteitsstudie om met een power van 85% (462 gebeurtenissen) een hazard ratio (HR) van 0,75 te detecteren. Een vooraf gespecificeerde subgroepanalyse betrof de interactie tussen histologie en uitkomstmaten PFS en OS.

Resultaten JMEN: De uitgangswaarden bij de subgroep van patiënten met niet-plaveiselcel histologie staan in tabel 4.¹⁹ De uitgangswaarden lijken niet helemaal goed verdeeld over de studie-armen bij deze subgroep. Zo was bv. 46% van de patiënten in de pemetrexed-arm behandeld met carboplatine tijdens de inductiefase en 51% van de patiënten in de controle-arm. Het mediane aantal behandelcycli was 5 in de pemetrexed-arm en 3,5 in de placebo-arm. In de subgroep van patiënten met niet-plaveiselcel NSCLC was de mediane PFS 4,5 maanden in de pemetrexed-arm en 2,6 maanden in de placebo-arm (zie tabel 4). Er was een significant langere progressievrije overlevingsduur in de pemetrexed-arm t.o.v. de

placebo-arm (HR: 0,44; 95% BI: 0,36-0,55; voor covariate gecorrigeerde analyse: HR: 0,45; 95% BI: 0,36-0,56¹⁹). Verder was er een significante verlenging van de mediane overlevingsduur (15,5 versus 10,3 maanden) in de pemetrexed-arm t.o.v. de placebo-arm (HR: 0,70; 95% CI: 0,56-0,88; voor covariate gecorrigeerde analyse: HR: 0,64; 95% BI: 0,48-0,86¹⁹). Er was geen significant verschil in de duur tot klinisch relevante verslechtering in kwaliteit van leven (> 15 punten afname op de "lung cancer symptom scale") tussen de studie-armen. Ook was er geen significant verschil in kwaliteit van leven tijdens de behandeling^{iii, 10}.

Opzet PARAMOUNT: PARAMOUNT was een dubbelblinde, placebogecontroleerde, multicenter fase III studie waarin de effectiviteit van pemetrexed als onderhoudsbehandeling werd bestudeerd bij 539 patiënten met lokaal gevorderd of gemetastaseerd niet-plaveiselcel NSCLC die geen progressie vertoonden na inductiebehandeling (4 cycli) met pemetrexed en cisplatine. Patiënten werden gerandomiseerd in een 2:1 ratio naar onderhoudsbehandeling met pemetrexed (500 mg/m²) of placebo. Randomisatie werd gestratificeerd voor ziektestadium, ECOG-performancestatus en respons op inductiebehandeling. Het primaire eindpunt was PFS tijdens de onderhoudsfase op basis van beeldvorming zoals beoordeeld door de lokale onderzoeker. De studie was ontworpen als een superioriteitsstudie om met een power van 90% (238 events) om een hazard ratio (HR) van 0,65 te detecteren. Voor de algehele overleving-analyse was de power 93%, gebaseerd op een veronderstelde HR van 0,70.

Resultaten PARAMOUNT: De uitgangswaarden staan in tabel 4. De uitgangswaarden lijken goed verdeeld over de studie-armen. Het mediane aantal behandelcycli was 4 in beide studie-armen. De mediane PFS was 4,4 maanden in de pemetrexed-arm en 2,8 maanden in de placebo-arm (zie tabel 5). Er was een significant langere progressievrije overlevingsduur in de pemetrexed-arm t.o.v. de placebo-arm (HR: 0,60; 95% BI: 0,50-0,72). Verder was er een significante verlenging van de mediane overlevingsduur (13,9 versus 11,0 maanden) in de pemetrexed-arm t.o.v. de placebo-arm (HR: 0,78; 95% CI: 0,64-0,96). Tijdens de behandeling was er geen klinisch relevant verschil in kwaliteit van leven ($\geq 0,08$ punten op de index score zoals gemeten met de EQ-5D vragenlijst) tussen de studie-armen.¹²

Tabel 4. Uitgangswaarden bij de gerandomiseerde en placebo gecontroleerde studies van pemetrexed (monotherapie) als onderhoudsbehandeling

	PARAMOUNT (n =539)	JMEN (n=482)
leeftijd	~61 jaar	~60 jaar
ECOG performance status		
0	32%	41%
1	68%	59%
ziektestadium		
IIIB	9%	18%
IV	91%	82%
Kaukasische origine	95%	61%
Na inductiebehandeling:		
stabiele ziekte	52%	52%
complete of partiële response / onbekend	48%	48%

Tabel 5. Gerandomiseerde en placebo gecontroleerde studies van pemetrexed (monotherapie) als onderhoudsbehandeling bij patiënten met lokaal gevorderd of gemetastaseerd niet-plaveiselcel NSCLC die een inductiebehandeling hadden gehad

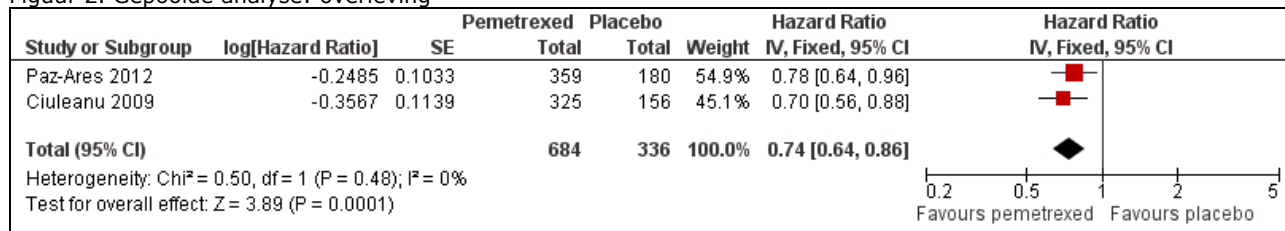
	PARAMOUNT			JMEN		
	4 cycli pemetrexed + cisplatine en vervolgens tijdens de onderhoudsfase ¹³ :			4 cycli chemotherapie + cisplatine of carboplatine en vervolgens tijdens de onderhoudsfase ⁹ :		
	pemetrexed (n=359)	placebo (n=180)	hazard ratio (95% BI)	pemetrexed (n=325)	placebo (n=156)	hazard ratio (95% BI)
<i>Primaire uitkomstmaat</i>						
mediane progressievrije overleving in maanden (bepaald door onderzoeker)	4,4 (4,1 - 5,7)	2,8 (2,6 - 3,0)	0,60 (0,50-0,72)	4,5 (4,2 - 5,6)	2,6 (1,6 - 2,8)	0,44 (0,36-0,55)
<i>Secundaire uitkomstmaten</i>						
mediane overlevingsduur in maanden (95% BI)	13,9 (12,8 - 16,0)	11,0 (10,0 - 12,5)	0,78 (0,64-0,96)	15,5 (13,2 - 18,1)	10,3 (8,1 - 12,0)	0,70 (0,56-0,88)

BI = betrouwbaarheidsinterval

ⁱⁱⁱ Data niet weergegeven in het artikel.

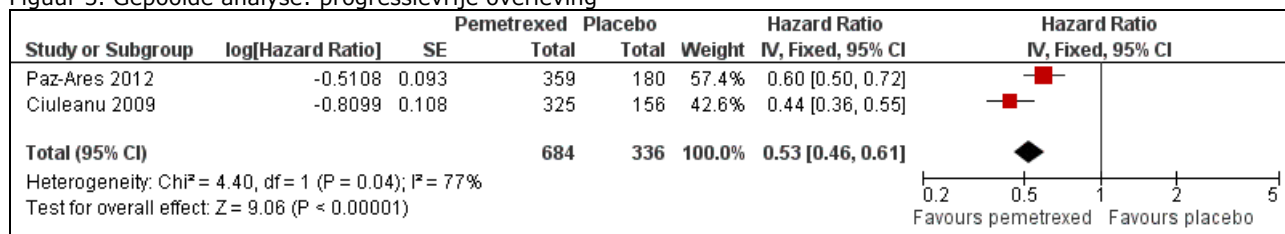
JMEN en PARAMOUNT: Beide studies hebben een vergelijkbaar design: patiënten die stabiele ziekte of een objectieve respons (complete of partiële respons) hadden na 4 cycli cisplatinumbevattende chemotherapie werden gerandomiseerd (2:1) tussen onderhoudsbehandeling met pemetrexed (500 mg/m² intraveneus elke 3 weken) of placebo. Op basis van de uitgangswaarde lijken er verschillen te zijn tussen de studiepopulaties (tabel 4). De mediane progressievrije overleving en mediane overlevingsduur in de placebo-armen van de studies lijken echter vergelijkbaar (tabel 5). Vanwege het vergelijkbare design en vergelijkbare effecten in de placebo-arm hebben we de resultaten van beide studies gepoold. In deze gepoolde analyse was de overlevingsduur (HR: 0,74; 95% BI: 0,64-0,86) en progressievrije overlevingsduur (HR: 0,53; 95% BI: 0,46-0,61) langer in de pemetrexed-arm t.o.v. de placebo-arm.

Figuur 2. Gepoolde analyse: overleving



Paz-Ares 2012 = PARAMOUNT studie; Ciuleanu 2009 = JMEN studie

Figuur 3. Gepoolde analyse: progressievrije overleving^{iv}



Paz-Ares 2012 = PARAMOUNT studie; Ciuleanu 2009 = JMEN studie

Pemetrexed+cisplatine toegepast als eerstelijnsbehandeling voor niet-plaveiselcel NSCLC:

Er is geen studie waarin de effectiviteit van pemetrexed als eerstelijnsbehandeling (inductiebehandeling gevolgd door een onderhoudsbehandeling) is bepaald. Er is wel een studie waarin de effectiviteit van pemetrexed + cisplatine als inductiebehandeling is bepaald t.o.v. gemcitabine + cisplatine (JMBD⁷). In deze studie was het mediane aantal cycli chemotherapie echter 5, terwijl in de behandelrichtlijn 4 cycli wordt aanbevolen. Daarnaast zijn er twee studies waarin de effectiviteit van pemetrexed als onderhoudsbehandeling is bepaald bij patiënten die inductiebehandeling met op platina gebaseerde chemotherapie (4 cycli) hadden gehad (JMEN⁹ en PARAMOUNT¹¹). Het was niet mogelijk om de resultaten van de verschillende studies te poolen (appendix 4) en het vertrouwen in de gepoolde data was zeer laag. De commissie heeft daarom ook naar de resultaten van de individuele studies gekeken.

Opzet JMBD: JMBD was een open-label, placebogecontroleerde, multicenter fase III studie waarin de effectiviteit van pemetrexed als eerstelijnsbehandeling (max. 6 cycli) werd bestudeerd bij 663 patiënten met lokaal gevorderd of gemetastaseerd niet-kleincellig longkanker (NSCLC) die nog geen behandeling met chemotherapie hadden ondergaan. Patiënten werden gerandomiseerd in een 1:1 ratio naar een behandeling met pemetrexed (500 mg/m²) in combinatie met cisplatine (75 mg/m²) of gemcitabine (1250 mg/m²) in combinatie met cisplatine (75 mg/m²). Randomisatie werd gestratificeerd voor ziektestadium, ECOG-performancestatus, geslacht, hersenmetastasering, pathologische diagnose en center. Het primaire eindpunt was algehele overleving (OS). De studie was ontworpen als een non-inferioriteitsstudie om met een power van 80% de nulhypothese te kunnen verwerpen. De nulhypothese werd verworpen als de combinatie van pemetrexed en cisplatine het risico op sterfte met 15% zou verhogen. Een vooraf gespecificeerde subgroepanalyse betrof de interactie tussen histologie en uitkomstmaten OS en PFS.

Resultaten JMBD: De uitgangswaarden staan in tabel 6. De uitgangswaarde lijken goed verdeeld over de studie-armen. Echter, pemetrexed mag alleen toegediend worden bij patiënten met niet-plaveiselcel

^{iv} De hoge I² suggereert dat er sprake is van heterogeniteit. Het wordt echter waarschijnlijk veroorzaakt door het poolen van twee redelijk grote onderzoeken met relatief kleine 95% BIs en daarom hebben wij niet gedowngrade bij het GRADE criterium "inconsistency" bij deze uitkomstmaat.

histologie. Het is onbekend hoe de uitgangswaarde verdeeld zijn over de studie-armen m.b.t. de subgroep van patiënten met niet-plaveiselcel NSCLC (n=1000^y). De resultaten in de subgroep van patiënten met niet-plaveiselcel NSCLC was de mediane OS 11,8 maanden in de pemetrexed + cisplatine-arm en 10,4 maanden in de gemcitabine + cisplatine-arm (tabel 7). Er was een significant langere overlevingsduur in de pemetrexed-arm t.o.v. de placebo-arm (HR: 0,81; 95% BI: 0,70-0,94). In deze studie werd echter geen statistisch significant verschil gevonden in progressievrije overleving. Het effect op kwaliteit van leven was in deze studie niet bepaald.

Tabel 6. Uitgangswaarden bij de direct vergelijkende studie (JMBD) van pemetrexed als eerstelijnsbehandeling

(n = 1725)	
leeftijd	~61 jaar
ECOG performance status	
0	36%
1	64%
ziekestadium	
IIIB	24%
IV	76%
Kaukasische origine	78%

Tabel 7. Gerandomiseerde en direct vergelijkende studie (JMBD) van pemetrexed als eerstelijnsbehandeling (excl. onderhoudsbehandeling) bij patiënten met lokaal gevorderd of gemetastaseerd niet-plaveiselcel NSCLC⁷

	pemetrexed+ cisplatine (n=512)	gemcitabine + cisplatine (n=488)	hazard ratio (95% BI)
<i>Primaire uitkomstmaat</i>			
mediane overlevingsduur in maanden (95% BI)	11,8 (10,4 – 13,2)	10,4 (9,6 – 11,2)	0,81 (0,70-0,94)
<i>Secundaire uitkomstmaten</i>			
mediane progressievrije overleving in maanden (bepaald door onderzoeker)	5,3 (4,8 – 5,7)	4,7 (4,4 – 5,4)	0,90 (0,79-1,02)

Verder zijn er twee studies waarin de effectiviteit van pemetrexed als onderhoudsbehandeling is bepaald bij patiënten die inductiebehandeling met op platina gebaseerde chemotherapie hadden gehad (JMEN⁹ en PARAMOUNT¹¹). Op basis van een indirecte vergelijking is het risico op overlijden na een onderhoudsbehandeling met pemetrexed vergelijkbaar tussen patiënten die voorafgaand een inductiebehandeling met pemetrexed hadden gehad (t.o.v. placebo HR = 0,78) en patiënten die voorafgaand een inductiebehandeling met een ander chemotherapeutikum hadden gehad (t.o.v. placebo HR = 0,71) (tabel 8). De overlevingswinst die werd gezien tijdens de inductiefase t.o.v. gemcitabine lijkt dus te "verwateren" als patiënten een onderhoudsbehandeling met pemetrexed krijgen. De gegevens over PFS en kwaliteit van leven ontbreken.

Tabel 8. Gerandomiseerde en placebogecontroleerde studies van eerstelijnsbehandeling (inductiebehandeling gevolgd door een onderhoudsbehandeling) bij patiënten met lokaal gevorderd of gemetastaseerd niet-plaveiselcel NSCLC die een inductiebehandeling hadden gehad

	PARAMOUNT			JMEN		
	4 cycli pemetrexed + cisplatine en vervolgens pemetrexed ¹³ (n=359)	4 cycli pemetrexed + cisplatine en vervolgens placebo ¹³ (n=180)	hazard ratio (95% BI)	4 cycli chemotherapie + platinum en vervolgens pemetrexed ¹⁹ (n=325)	4 cycli chemotherapie + platinum en vervolgens placebo ¹⁹ (n=156)	hazard ratio (95% BI)
<i>Secundaire uitkomstmaat</i>						
mediane overlevingsduur in maanden (95% BI)	16,9 (15,8 – 19,0)	14,0 (12,9 – 15,5)	0,78 (0,64-0,96)	18,6	13,6	0,71 (0,56-0,88)

Extrapolatie.

Bijna alle patiënten in de studies hadden een ECOG performance status 0 of 1. Er zijn onvoldoende gegevens beschikbaar voor patiënten met ECOG performance status 2 of 3. Theoretisch is het mogelijk dat pemetrexed minder effectief is bij patiënten met ECOG performance status 2 of 3. Echter, op basis van de gegevens van een subgroep-analyse is er op dit moment geen indicatie dat er grote verschillen

^y In deze groep van patiënten met niet-plaveiselcel NSCLC werden patiënten met niet-gespecificeerde NSCLC niet geïncludeerd. In het artikel van Ciuleanu et al. 2011¹⁷ was de niet-gespecificeerde NSCLC wel geïncludeerd in de groep van niet-plaveiselcel histologie; net als in de JMEN studie. De resultaten waren toen voor niet-plaveiselcel histologie: mediane overlevingsduur pemetrexed + cisplatine-arm = 11,0 maanden versus gemcitabine + cisplatine-arm = 10,1 maanden (HR: 0,84; 95% BI: 0,74-0,96) en mediane progressievrije overleving = 5,3 maanden versus 5,0 maanden (HR: 0,95; 95% BI: 0,84-1,06).

zijn in de effectiviteit van een onderhoudsbehandeling met pemetrexed per performance status (*PARAMOUNT* studie: HR voor algehele overleving was 0,70 bij ECOG status 0 en 0,82 bij ECOG status 1; interactie $P > 0,05$). Daarbij had in de observationele studie (*FRAME* 2009-2012) 18% van de patiënten die met pemetrexed werd behandeld ECOG status 2 of 3²¹ en was de mediane overlevingsduur (11,6 maanden) vergelijkbaar met die in de *JMBD* studie.

Discussie.

Het verschil in algehele overleving (t.o.v. placebo 2,9 maanden in de *PARAMOUNT* en 5,2 maanden in *JMEN* studie) en het verschil in progressievrije overleving in de *JMEN* en *PARAMOUNT* studie voldoen aan de Paskwilcriteria (HR < 0,7 en/of mediaan verschil > 2 maanden op PFS of OS). Het risico op overlijden lijkt vergelijkbaar gedurende de onderhoudsbehandeling met pemetrexed bij patiënten die vooraf zijn behandeld met een inductiebehandeling die pemetrexed bevatte (t.o.v. placebo HR=0,78) en patiënten die vooraf zijn behandeld met een inductiebehandeling die geen pemetrexed bevatte (t.o.v. placebo HR=0,70).

Bij de bepaling van de therapeutische waarde van pemetrexed als eerstelijnsbehandeling hebben wij de resultaten van de direct vergelijkende *JMBD* studie (max. 6 behandelcycli) zwaarder laten meewegen dan die van de *JMEN* studie en *PARAMOUNT* studie. De reden hiervoor is dat in de Nederlandse dagelijkse praktijk meer patiënten alleen een inductiebehandeling krijgen (~70%) dan een inductiebehandeling gevolgd door een onderhoudsbehandeling (~30%). De resultaten in die *JMBD* studie bij patiënten met niet-kleincellig NSCLC voldoen niet aan de Paskwilcriteria (verschil in mediane overlevingswinst = 1,4 of 0,9¹⁶ maanden en HR = 0,81 of 0,84¹⁶). Verder lijkt op basis van een indirecte vergelijking het risico op overlijden na een onderhoudsbehandeling met pemetrexed vergelijkbaar tussen patiënten die voorafgaand een inductiebehandeling met pemetrexed hadden gehad (t.o.v. placebo HR = 0,78) en patiënten die voorafgaand een inductiebehandeling met een ander chemotherapeuticum hadden gehad (t.o.v. placebo HR = 0,71). De overlevingswinst die werd gezien tijdens de inductiefase t.o.v. gemcitabine lijkt dus te "verwateren" als patiënten een onderhoudsbehandeling met pemetrexed krijgen.

Ruim 5 jaar geleden is pemetrexed geregistreerd als eerstelijnsbehandeling (max. 6 cycli) bij patiënten met niet-plaveiselcel NSCLC. In een observationeel multicenter onderzoek (*FRAME*) zijn tussen 2009 en 2012 prospectief data verzameld over de effectiviteit van pemetrexed als eerstelijnsbehandeling (excl. onderhoudsbehandeling). Bij 374 patiënten die behandeld waren met pemetrexed in combinatie met cisplatine was de mediane overlevingsduur 11,6 maanden (95% BI: 9,9-14,4) en de mediane progressievrije overlevingsduur 5,7 maanden (95% BI: 5,1-6,7). Deze resultaten zijn vergelijkbaar met het resultaat in de *JMBD* studie. Verder werden in de *FRAME* studie 189 patiënten behandeld met pemetrexed in combinatie met carboplatine. De mediane overlevingsduur bij deze groep patiënten lijkt lager dan bij de patiënten die behandeld werden met pemetrexed in combinatie met cisplatine. Ook dit resultaat lijkt overeen te komen met een fase III onderzoek. In dit fase III onderzoek was er geen statistisch significant verschil gevonden tussen de effectiviteit van de behandeling met pemetrexed + carboplatine versus gemcitabine + carboplatine (mediane overlevingsduur = 7,8 versus 7,5 maanden; $P=0,77$) bij patiënten met gevorderde of gemetastaseerde niet-plaveiselcel NSCLC.²²

Verder is in een niet-vergelijkend observationele multicenter (Erasmus MC in Rotterdam, Amphia ziekenhuis in Breda and Franciscus ziekenhuis in Roosendaal) studie de effectiviteit van pemetrexed als eerstelijnsbehandeling (inductiebehandeling gevolgd door een onderhoudsbehandeling) bepaald. In totaal kregen 53 patiënten pemetrexed en cisplatine (17 patiënten (32%) kregen een onderhoudsbehandeling) en 28 patiënten pemetrexed en carboplatine (6 patiënten (35%) kregen een onderhoudsbehandeling) als eerstelijnsbehandeling. Bij patiënten die waren behandeld met de combinatie van pemetrexed en cisplatine was de mediane overlevingsduur 10,4 maanden (95% BI: 2,0-18,7) en de mediane progressievrije overlevingsduur 5,1 maanden (95% BI: 3,6-6,6). De mediane overlevingsduur lijkt korter dan in de *PARAMOUNT* studie (16,9 maanden). Een mogelijke verklaring voor dit verschil is dat de follow-up periode in de observationele studie korter was dan die in het fase III onderzoek. Bij patiënten die waren behandeld met de combinatie van pemetrexed en carboplatine was de mediane overlevingsduur 5,1 maanden (95% BI: 3,6-6,6) en de mediane progressievrije overlevingsduur 3,9 maanden (95% BI: 1,9-6,0). Na correctie voor verschillen in uitgangswaarden was er overigens geen significant verschil in effectiviteit tussen de combinatie van pemetrexed en cisplatine en de combinatie van pemetrexed en carboplatine.

Conclusie.

Op basis van de resultaten van twee fase III studies kan geconcludeerd worden dat bij patiënten met niet-plaveiselcel NSCLC (stadium IIIB/IV), na inductiebehandeling met op platina gebaseerde chemotherapie, een onderhoudsbehandeling met pemetrexed de algehele overleving en progressievrije overleving significant en in klinisch relevante mate verlengt t.o.v. placebo. Er was in de studies geen significant verschil in kwaliteit van leven tussen de studie-armen.

In een direct vergelijkende fase III studie was er een statistisch significante langere overlevingsduur bij patiënten die waren behandeld met de combinatie van pemetrexed en cisplatine t.o.v. patiënten die waren behandeld met de combinatie van gemcitabine en cisplatine (mediane verschil = 1,4 maanden (HR=0,81; 95% BI: 0,70-0,94)). Dit verschil in algehele overleving voldoet niet aan de Paskwilcriteria. Daarbij lijkt op basis van een indirecte vergelijking het risico op overlijden na een onderhoudsbehandeling met pemetrexed vergelijkbaar tussen patiënten die voorafgaand een inductiebehandeling met pemetrexed hadden gehad (t.o.v. placebo HR = 0,78) en patiënten die voorafgaand een inductiebehandeling met een ander chemotherapeuticum hadden gehad (t.o.v. placebo HR = 0,71). De overlevingswinst die werd gezien tijdens de inductiefase t.o.v. gemcitabine lijkt dus te "verwateren" als patiënten een onderhoudsbehandeling met pemetrexed krijgen. Verder was er in de JMBD studie geen statistisch significant verschil in progressievrije overleving en ontbreken gegevens over kwaliteit van leven.

3b Ongunstige effecten

Evidentie.

De vaakst gemelde bijwerkingen met betrekking tot pemetrexed, toegepast als monotherapie of in combinatie, zijn beenmergsuppressie (anemie, neutropenie, leukopenie, trombocytopenie) en maagdarmselstoxiciteit (anorexie, misselijkheid, braken, diarree, obstipatie, faryngitis, mucositis en stomatitis). Andere bijwerkingen omvatten nieraandoeningen, verhoogde aminotransferasen, alopecia, vermoeidheid, uitdroging, huiduitslag, infectie/sepsis en neuropathie. Zelden waargenomen bijwerkingen zijn Stevens-johnsonsyndroom en toxische epidermale necrolyse.²³

Pemetrexed monotherapie toegepast als onderhoudsbehandeling voor niet-plaveiselcel NSCLC:

Tabel 9. Ongunstige effecten van pemetrexed (monotherapie) als onderhoudsbehandeling bij patiënten met lokaal gevorderd of gemetastaseerd niet-plaveiselcel NSCLC

	PARAMOUNT				JMEN			
	4 cycli pemetrexed + cisplatine en vervolgens tijdens de onderhoudsfase ¹³ :				4 cycli chemotherapie + cisplatine of carboplatine en vervolgens tijdens de onderhoudsfase ¹¹ :			
	pemetrexed (n=359)		placebo (n=180)		pemetrexed (n=434)		placebo (n=222)	
	graad 1-5	graad 3-5	graad 1-5	graad 3-5	graad 1-5	graad 3-5	graad 1-5	graad 3-5
Hematologische ongunstige effecten								
neutropenie	8%	4%	<1%	0%	6%	3%	0%	0%
anemie	14%	4%	4%	<1%	15%	3%	5%	<1%
leukopenie	4%	2%	0%	0%	6%	2%	1%	<1%
thrombocytopenie	3%	1%	<1%	0%	?	?	?	?
Niet-hematologische ongunstige effecten								
alanine aminotransferase (ALT)	3%	<1%	<1%	0%	10%	<1%	4%	0%
aspartaat aminotransferase (AST)	?	?	?	?	8%	0%	4%	0%
vermoeidheid	16%	4%	11%	<1%	24%	5%	10%	<1%
anorexie	4%	<1%	1%	0%	19%	2%	5%	0%
infectie	3%	<1%	2%	1%	5%	2%	2%	0%
diarree	3%	0%	2%	0%	5%	<1%	3%	0%
misselijkheid	11%	<1%	2%	0%	19%	<1%	5%	<1%
overgeven	6%	0%	3%	0%	9%	<1%	1%	0%
sensorische neuropathie	3%	<1%	6%	<1%	9%	<1%	4%	0%
mucositis/stomatitis	5%	<1%	2%	0%	7%	<1%	2%	0%
huiduitslag	?	?	?	?	2%	<1%	<1%	0%
oedeem	5%	0%	3%	0%	?	?	?	?
constipatie	2%	0%	3%	0%	?	?	?	?

? = geen gegevens beschikbaar

Tabel 9 geeft de frequentie en ernst van de ongunstige effecten weer die zijn gemeld in de PARAMOUNT en JMEN studie. Het mediane aantal cycli met pemetrexed was 4 in de PARAMOUNT studie en 5 in de

JMEN studie. Het percentage patiënten dat ernstige bijwerkingen meldde of met de behandeling staakte vanwege ongunstige effecten lijkt vergelijkbaar tussen de studies (zie appendix 2).

Pemetrexed+cisplatine toegepast als eerstelijnsbehandeling voor niet-plaveiselcel NSCLC:

De onderstaande tabel geeft de frequentie en ernst van de ongunstige effecten, die mogelijk gerelateerd zijn aan de onderzoeksmedicatie, en die zijn gemeld in >5% van de 839 patiënten met NSCLC die pemetrexed + cisplatine (mediaan = 5 cycli; totaal aantal cycli = 3648) en 830 patiënten die gemcitabine + cisplatine (mediaan = 5 cycli; totaal aantal cycli = 3626) kregen.

Het totale aantal ongunstige effecten die mogelijk gerelateerd waren aan de behandeling was vergelijkbaar tussen de studie-armen (90% versus 91%). In beide armen waren de vaakst gemelde bijwerkingen: anemie, neutropenie, misselijkheid, overgeven en vermoeidheid. Patiënten die werden behandeld met de combinatie van pemetrexed en cisplatine meldden minder vaak anemie, neutropenie, leukocytopenie (graad 3-5), trombocytopenie en sensorische neuropathie als ongunstige effecten en vaker misselijkheid (graad 3-5), anorexia (graad 3-5) en verhoogd creatinine (graad 1-5) dan patiënten die werden behandeld met de combinatie van gemcitabine en cisplatine (tabel 10). Verder kregen patiënten in de pemetrexed + cisplatine-arm minder vaak transfusies (16,4% versus 28,9%), erytropoëetine (10,4% versus 18,1%) en granulocyt stimulerende factoren (3,1% versus 6,1%) toegediend dan patiënten in de gemcitabine + cisplatine-arm.⁷ Er was echter geen significant verschil tussen de studie-armen in het gemiddeld aantal ziekenhuis opnames of het aantal dagen dat een patiënt verbleef in een ziekenhuis.⁷ Ook verschilde het percentage patiënten dat de behandeling staakte vanwege ongunstige effecten (6,8% versus 7,2%) en het percentage patiënten dat een ernstig ongunstig effect meldde die mogelijk gerelateerd waren aan de behandeling (35% versus 38%) niet statistisch significant tussen de studie-armen.¹⁸ Verder verschilde het aantal patiënten dat overleed tijdens de behandeling niet statistisch significant tussen de studie-armen (63 versus 53).

Tabel 10. Ongunstige effecten van pemetrexed vs gemcitabine als eerstelijnsbehandeling (max. 6 cycli) bij patiënten met lokaal gevorderd of gemetastaseerd niet-plaveiselcel en plaveiselcel NSCLC

	JMDB²³			
	pemetrexed + cisplatine (n=839)		gemcitabine + cisplatine (n=830)	
	graad 1-5	graad 3-5	graad 1-5	graad 3-5
Hematologische ongunstige effecten				
neutrofielen / verlaging granulocyten	29%	15%	38%*	27%*
verlaagd hemoglobine	33%	6%	46%*	10%*
verlaging leukocyten	18%	5%	21%	8%*
verlaging plaatjes	10%	4%	27%*	13%
Niet-hematologische ongunstige effecten				
sensorische neuropathie	9%	0%	12%*	<1%*
smaakstoornissen	8%	0%	9%	0%
misselijkheid	56%	7%*	53%	4%
overgeven	40%	6%	36%	6%
anorexia	27%	2%*	24%	<1%
obstipatie	21%	<1%	20%	<1%
stomatitis / faryngitis	14%	<1%	12%	<1%
diarree	12%	1%	13%	2%
dyspepsie / zuurbranden	5%	<1%	6%	0%
alopecia	12%	0%	21%	<1%
huiduitslag / afschilfering	7%	<1%	8%	<1%
verhoogd creatinine	10%*	<1%	7%	<1%
vermoeidheid	43%	7%	45%	5%

* Hogere frequentie (p<0,05) t.o.v. andere studie-arm

Discussie.

In termen van veiligheid kan de combinatie van pemetrexed en cisplatine als iets veiliger worden beschouwd door de lagere incidentie van hematologische ongunstige effecten. Volgens de EMA is een nadeel van de behandeling wel het wat slechtere nefrotoxiciteit profiel.¹⁸

In een gestratificeerde analyse (≤ 6 cycli versus > 6 cycli pemetrexed onderhoudskuren) werd een toename in ongunstige effecten waargenomen bij langdurige blootstelling. Bij langere blootstelling aan

pemetrexed werd er een significante verhoging in incidentie van mogelijk studiegeneesmiddel gerelateerde graad 3 of 4 neutropenie (3,3% versus 6,4%; p=0,046) waargenomen.²³

Een indirecte vergelijking m.b.t. het percentage patiënten dat een ongunstig effect meldde in de *PARAMOUNT* en *JMEN* studie is niet goed mogelijk (tabel 9); mede doordat het mediane aantal behandelcycli met pemetrexed hoger was in de *JMEN* studie dan in de *PARAMOUNT* studie. Theoretisch is het mogelijk dat het switchen van behandeling tijdens de onderhoudsfase resulteert in een hogere frequentie van bijwerkingen. Dit is echter nog niet bewezen. Daarnaast wijzen de resultaten van een indirecte vergelijking van het percentage patiënten dat een ernstig ongunstig effect meldde in de *JMEN* studie (HR= 1,15) versus de *PARAMOUNT* studie (HR= 1,55) studie ook niet die kant op (appendix 2).

Conclusie.

De vaakst gemelde bijwerkingen met betrekking tot pemetrexed, toegepast als monotherapie of in combinatie met cisplatine zijn beenmergsuppressie (anemie, neutropenie, leukopenie, trombocytopenie) en maagdarmselstotoxiciteit (anorexie, misselijkheid, braken, diarree, obstipatie, faryngitis, mucositis en stomatitis). Andere bijwerkingen omvatten nieraandoeningen, verhoogde aminotransferasen, alopecia, vermoeidheid, uitdroging, huiduitslag, infectie/sepsis en neuropathie. Zelden waargenomen bijwerkingen zijn Stevens-johnsonsyndroom en toxische epidermale necrolyse. In termen van veiligheid kan de combinatie van pemetrexed en cisplatine als iets veiliger worden beschouwd door de lagere incidentie van hematologische ongunstige effecten. In de direct vergelijkende studie (excl. onderhoudsbehandeling) verschilde het percentage patiënten dat de behandeling staakte vanwege ongunstige effecten en het percentage patiënten dat een ernstig ongunstig effect meldde niet significant.

3c1 Ervaring

Tabel 11. Ervaring met pemetrexed

	<i>pemetrexed</i>	<i>gemcitabine</i>
<i>beperkt</i> : < 3 jaar op de markt of < 100.000 voorschriften (niet-chronische indicatie)/20.000 patiëntjaren (chronische medicatie)		
<i>voldoende</i> : ≥ 3 jaar op de markt, en > 100.000 voorschriften/20.000 patiëntjaren		
<i>ruim</i> : > 10 jaar op de markt	X (2004)	X (1995)

Conclusie.

De ervaring met pemetrexed en die met gemcitabine is ruim.

3c2 Toepasbaarheid^{23,24}

Contra-indicaties: Pemetrexed en gemcitabine zijn gecontra-indiceerd bij borstvoeding.

Specifieke groepen: Het gebruik van pemetrexed bij patiënten met een creatinineklaring lager dan 45 ml/min wordt niet aanbevolen, omdat er onvoldoende gegevens zijn over het gebruik bij deze groep patiënten. Gemcitabine moet met voorzichtigheid worden toegepast bij patiënten met lever- of nierfalen, aangezien er onvoldoende informatie uit klinisch onderzoek beschikbaar is om goede aanbevelingen te kunnen doen over de dosering bij deze groep patiënten.

Interacties: Omdat verminderd afweer veelvoorkomend is bij kankerpatiënten, wordt het gelijktijdig gebruik van levende, verzwakte vaccins bij beide geneesmiddelen niet aanbevolen. Verder is voorzichtigheid geboden bij het combineren van pemetrexed en middelen die de klaring/eliminatie van pemetrexed kunnen vertragen (nefrotoxische geneesmiddelen; stoffen die eveneens tubulair worden uitgescheiden; niet-steroïdale anti-inflammatoire middelen (NSAID's) en aspirine). Patiënten met lichte tot matige nierinsufficiëntie (creatinineklaring 45 tot 79 ml/min) dienen af te zien van het gebruik van NSAID's en aspirine (> 1,3 g per dag) gedurende 2 dagen voor, op de dag van en 2 dagen na de toediening van pemetrexed. Bij patiënten met lichte tot matige nierinsufficiëntie die in aanmerking komen voor therapie met pemetrexed dient het gebruik van NSAID's met een lange eliminatiehalfwaardetijd onderbroken te worden gedurende ten minste 5 dagen voor, op de dag van en ten minste 2 dagen na toediening van pemetrexed. Er is geen specifiek onderzoek uitgevoerd naar interacties met gemcitabine.

Waarschuwingen en voorzorgen: Patiënten dienen tijdens de behandeling met pemetrexed en gemcitabine te worden gecontroleerd op myelosuppressie. Ernstige uitdroging is waargenomen bij patiënten die zijn behandeld met pemetrexed, daarom dienen patiënten een adequate behandeling met anti-emetica te krijgen en toereikende hydratatie voor en/of na de behandeling. Verder dienen alle patiënten die met pemetrexed behandeld worden, geïnstrueerd te worden om foliumzuur en vitamine B12 te gebruiken als profylactische maatregel om behandelingsgerelateerde toxiciteit te verminderen. Daarnaast kan de voorbehandeling met dexamethason de incidentie en ernst van huidreacties verminderen. Ernstige cardiovasculaire bijwerkingen zijn soms gemeld bij met pemetrexed behandelde patiënten; met name patiënten met reeds bestaande cardiovasculaire risicofactoren of die gelijktijdig werden behandeld met een ander cytotoxisch middel. Bij toediening van gemcitabine aan patiënten met een voorgeschiedenis van cardiovasculaire voorvallen dient voorzichtigheid te worden betracht bij in verband met een hoger risico op hart- en/of bloedvataandoeningen. In samenhang met de behandeling met gemcitabine zijn (ernstige) pulmonale effecten (zoals longoedeem) en zelden klinische bevindingen samenhangend met het hemolytisch uremisch syndroom gemeld. Als pulmonale effecten optreden, dient overwogen te worden om de behandeling met gemcitabine te staken. Verder dient gebruik van gemcitabine te worden gestaakt bij de eerste tekenen van microangiopathische hemolytische anemie, zoals een snel dalende hemoglobinewaarde met gelijktijdige trombocytopenie, verhoging van serumbilirubine, serumcreatinine, bloedureumstikstof of lactaat dehydrogenase (LDH).

Overig: Bij beide middelen wordt aanbevolen gebruik te maken van anticonceptiemiddelen of onthouding. Drainage van vochtophoping in de derde ruimte (zoals pleura-effusie of ascites) voorafgaand aan de behandeling met pemetrexed dient overwogen te worden, maar dit hoeft niet noodzakelijk te zijn.

Conclusie.

Pemetrexed is even breed toepasbaar als gemcitabine.

3c3 Gebruiksgemak^{23,24}

Tabel 12. Gebruiksgemak van pemetrexed en vergeleken behandelingen

	<i>pemetrexed</i>	<i>gemcitabine</i>
toedieningswijze	intraveneus	intraveneus
aanbevolen toedieningsfrequentie	500 mg/m ² op de eerste dag van elke 21-daagse cyclus (incl. als onderhoudsbehandeling). In combinatie met cisplatine: cisplatine ongeveer 30 minuten na voltooiing van de infusie met pemetrexed toedienen.	1250 mg/m ² op dag 1 en 8 van elke 21-daagse cyclus; in combinatie met cisplatine of carboplatine.

Conclusie.

Pemetrexed wordt eenmaal en gemcitabine tweemaal toegediend tijdens elke 21-daagse cyclus. Verder mag pemetrexed gegeven worden als onderhoudsbehandeling.

3d Eindconclusie therapeutische waarde

Pemetrexed monotherapie toegepast als onderhoudsbehandeling voor niet-plaveiselcel NSCLC:

In twee fase III studies (*JMEN* en *PARAMOUNT*) verlengde een onderhoudsbehandeling met pemetrexed de algehele overlevingsduur t.o.v. placebo (gepoolde HR = 0,74; 95%: 0,64-0,86) bij patiënten met niet-plaveiselcel NSCLC (stadium IIIB/IV) die een inductiebehandeling met op platina gebaseerde chemotherapie hadden gehad. Het verschil was klinisch relevant (mediane verschil = 2,9 en 5,2 maanden). Ook de progressievrije overlevingsduur was statistisch significant en in klinisch relevante mate (gepoolde HR = 0,53; 95%: 0,46-0,61) verlengd t.o.v. placebo. Er was in de studies geen significant verschil in kwaliteit van leven tussen de studie-armen. Het percentage patiënten dat de behandeling met pemetrexed staakte vanwege ongunstige effecten (8%) en het percentage patiënten dat een ernstige bijwerking meldde (17%) was over het algemeen beperkt.

Op basis van de GRADE resultaten heeft de commissie een redelijk vertrouwen in de gepoolde effectschattingen bij de uitkomstmaten algehele overleving, progressievrije overleving, percentage patiënten dat de behandeling staakte vanwege ongunstige effecten en het percentage patiënten dat een ernstige ongunstige effecten meldde. De gepoolde gegevens ontbreken bij de uitkomstmaten: kwaliteit

van leven en ernstige hematologische ongunstige effecten, omdat de rapportage van de data in de individuele studies van onvoldoende kwaliteit was.

Op basis van de bovenstaande gegevens is de volgende conclusie geformuleerd: "Bij de onderhoudsbehandeling van patiënten met lokaal gevorderd of gemetastaseerd niet-plaveiselcel NSCLC bij patiënten bij wie de ziekte onmiddellijk na op platina gebaseerde chemotherapie geen progressie heeft vertoond, heeft pemetrexed een therapeutische meerwaarde ten opzichte van best ondersteunende zorg."

Pemetrexed+cisplatine toegepast als eerstelijnsbehandeling voor niet-plaveiselcel NSCLC:

Vanwege de therapeutische meerwaarde van pemetrexed als onderhoudsbehandeling zijn de effecten van pemetrexed tijdens de inductie- (max. 4 cycli) en onderhoudsfase meegenomen bij de bepaling van de therapeutische waarde van pemetrexed als eerstelijnsbehandeling. Bij de plaatsbepaling zijn de resultaten van drie studies betrokken; één studie waarin de effectiviteit van pemetrexed met name is bepaald tijdens de inductiefase (max. 6 cycli; *JMBD* studie) en twee studies waarin de effectiviteit van pemetrexed is bepaald tijdens de onderhoudsfase (*JMEN* en *PARAMOUNT* studie). Er is dus geen studie waarin de effectiviteit van pemetrexed als eerstelijnsbehandeling (inductiebehandeling gevolgd door een onderhoudsbehandeling) is bepaald. Het was niet mogelijk om de resultaten van de verschillende studies te poolen. De commissie heeft daarom ook naar de resultaten van de individuele studies gekeken. In een direct vergelijkende fase III (*JMBD*) studie was er een statistisch significante langere overlevingsduur bij patiënten die waren behandeld met de combinatie van pemetrexed en cisplatine t.o.v. patiënten die waren behandeld met de combinatie van gemcitabine en cisplatine (mediane verschil = 1,4 maanden; HR=0,81; 95% BI: 0,70-0,94). Dit verschil in algehele overleving voldoet niet aan de Paskwilcriteria. Daarbij lijkt op basis van een indirecte vergelijking het risico op overlijden na een onderhoudsbehandeling met pemetrexed vergelijkbaar tussen patiënten die voorafgaand een inductiebehandeling met pemetrexed hadden gehad (t.o.v. placebo HR = 0,78) en patiënten die voorafgaand een inductiebehandeling met een ander chemotherapeuticum hadden gehad (t.o.v. placebo HR = 0,71). De overlevingswinst die werd gezien tijdens de inductiefase t.o.v. gemcitabine lijkt dus te "verwateren" als patiënten een onderhoudsbehandeling met pemetrexed krijgen. Verder was er in de *JMBD* studie geen statistisch significant verschil in progressievrije overleving en ontbreken gegevens over kwaliteit van leven. In termen van veiligheid kan de combinatie van pemetrexed en cisplatine t.o.v. de combinatie van gemcitabine en cisplatine als iets veiliger worden beschouwd door de lagere incidentie van hematologische ongunstige effecten. In de *JMBD* studie verschilden het percentage patiënten dat de behandeling staakte vanwege ongunstige effecten en het percentage patiënten met ernstige bijwerkingen niet significant.

Op basis van de bovenstaande gegevens is de volgende conclusie geformuleerd: "Bij de eerstelijnsbehandeling (inductiebehandeling gevolgd door een onderhoudsbehandeling) van patiënten met lokaal gevorderd of gemetastaseerd niet-plaveiselcel NSCLC heeft pemetrexed in combinatie met cisplatine een therapeutische gelijke waarde ten opzichte van gemcitabine in combinatie met cisplatine."

4. Literatuur

Zie pagina 21.

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

Bijlage

Wijzigingen voor Farmacotherapeutisch kompas

Huidig FK-advies:

Bij maligne mesothelioom van de pleura is de combinatie pemetrexed en cisplatine effectiever dan cisplatine alleen. Voor de behandeling van mesothelioom is aangetoond dat de combinatie leidt tot een overlevingsvoordeel van circa drie maanden. Voor deze indicatie is slechts één fase III studie gepubliceerd.

De Commissie heeft pemetrexed voor de indicatie eerstelijnsbehandeling van niet-kleincellig longcarcinoom (NSCLC) stadium IIIb/IV opnieuw in beoordeling genomen.

Als tweedelijns chemotherapie voor de behandeling van niet-kleincellig longcarcinoom (NSCLC) stadium IIIb/IV was pemetrexed even effectief als de behandeling met docetaxel. Bij pemetrexed werden minder bijwerkingen gerapporteerd.

Concept-herziene FK-advies (in italics de wijzigingen)

Bij maligne mesothelioom van de pleura is de combinatie pemetrexed en cisplatine effectiever dan cisplatine alleen. Voor de behandeling van mesothelioom is aangetoond dat de combinatie leidt tot een overlevingsvoordeel van circa drie maanden. Voor deze indicatie is slechts één fase III studie gepubliceerd.

Als eerstelijns chemotherapie voor de behandeling van niet-kleincellig longcarcinoom (NSCLC) stadium IIIB/IV is het risicobaten profiel van de combinatie van pemetrexed en cisplatine vergelijkbaar met dat van combinatie van gemcitabine en cisplatine. Bij pemetrexed werden minder hematologische bijwerkingen gerapporteerd.

Als onderhoudsbehandeling bij patiënten met niet-kleincellig longcarcinoom (NSCLC) stadium IIIB/IV bij wie de ziekte onmiddellijk na op platina gebaseerde chemotherapie geen progressie heeft vertoond is pemetrexed effectiever dan best ondersteunende zorg.

Als tweedelijns chemotherapie voor de behandeling van niet-kleincellig longcarcinoom (NSCLC) stadium IIIb/IV was pemetrexed even effectief als de behandeling met docetaxel. Bij pemetrexed werden minder bijwerkingen gerapporteerd.

Literatuur

- ¹ Williams MD, Sandler AB. The epidemiology of lung cancer. *Cancer Treat Res* 2001; 105: 31-52.
- ² Goldstraw P, Ball D, Jett JR, et al. Non-small-cell lung cancer. *Lancet* 2011; 378: 1727-40.
- ³ IKNL. Cijfers over kanker. 2012. Geraadpleegd in juli 2012 via www.cijfersoverkanker.nl
- ⁴ Landelijke werkgroep longtumoren. Niet-kleincellig longcarcinoom. Landelijke richtlijn, versie 2.0. Utrecht, 2011. Beschikbaar via: www.oncoline.nl.
- ⁵ World Health Organization. WHO methods and data sources for country - level causes of death 2000 - 2012. Beschikbaar via: http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/GlobalCOD_method_2000_2012.pdf?ua=1.
- ⁶ Delbaldo C, Michiels S, Rolland E, et al. Second or third additional chemotherapy drug for non-small cell lung cancer in patients with advanced disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; (4): CD004569.
- ⁷ 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: 3543-51.
- ⁸ Scagliotti GV, Park K, Patil S, et al. Survival without toxicity for cisplatin plus pemetrexed versus cisplatin plus gemcitabine in chemo-naïve patients with advanced non-small cell lung cancer: a risk-benefit analysis of a large phase III study. *Eur J Cancer* 2009; 45: 2298-303.
- ⁹ Ciuleanu T, Brodowicz T, Zielinski C, et al. Maintenance pemetrexed plus best supportive care versus placebo plus best supportive care for non-small-cell lung cancer: a randomised, double-blind, phase 3 study. *Lancet* 2009; 374: 1432-40.
- ¹⁰ Belani CP, Brodowicz T, Ciuleanu TE, et al. Quality of life in patients with advanced non-small-cell lung cancer given maintenance treatment with pemetrexed versus placebo (H3E-MC-JMEN): results from a randomised, double-blind, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2012; 13: 292-9.
- ¹¹ Paz-Ares L, de Marinis F, Dediu M, et al. Maintenance therapy with pemetrexed plus best supportive care versus placebo plus best supportive care after induction therapy with pemetrexed plus cisplatin for advanced non-squamous non-small-cell lung cancer (PARAMOUNT): a double-blind, phase 3, randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2012; 13: 247-55.
- ¹² Gridelli C, de Marinis F, Pujol JL, et al. Safety, resource use, and quality of life in paramount: a phase III study of maintenance pemetrexed versus placebo after induction pemetrexed plus cisplatin for advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2012; 7: 1713-21.
- ¹³ Paz-Ares LG, de Marinis F, Dediu M, et al. PARAMOUNT: Final overall survival results of the phase III study of maintenance pemetrexed versus placebo immediately after induction treatment with pemetrexed plus cisplatin for advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2013; 31: 2895-902.
- ¹⁴ 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: 435-40.
- ¹⁵ 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 nonsmall cell lung carcinoma: a study of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *Cancer* 2001; 92: 595-600.
- ¹⁶ Scagliotti G, Brodowicz T, Shepherd FA, et al. Treatment-by-histology interaction analyses in three phase III trials show superiority of pemetrexed in nonsquamous non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2011; 6: 64-70.
- ¹⁷ Schnabel PA, Smit E, Carpeño Jde C, et al. Influence of histology and biomarkers on first-line treatment of advanced non-small cell lung cancer in routine care setting: baseline results of an observational study (FRAME). *Lung Cancer* 2012; 78: 263-9.
- ¹⁸ European Medicines Agency. Assessment report for Alimta®. London, 2008. Beschikbaar via www.ema.europa.eu.
- ¹⁹ European Medicines Agency. Assessment report for Alimta®. London, 2009. Beschikbaar via www.ema.europa.eu.
- ²⁰ European Medicines Agency. Assessment report for Alimta®. London, 2011. Beschikbaar via www.ema.europa.eu.
- ²¹ Schnabel PA, Smit E, Carpeño Jde C, et al. Influence of histology and biomarkers on first-line treatment of advanced non-small cell lung cancer in routine care setting: baseline results of an observational study (FRAME). *Lung Cancer* 2012; 78: 263-9.
- ²² Grønberg BH, Bremnes RM, Fløtten O, et al. Phase III study by the Norwegian lung cancer study group: pemetrexed plus carboplatine compared with gemcitabine plus carboplatin as first-line chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27(19):3217-24.
- ²³ European Medicines Agency. 1B-tekst pemetrexed. Beschikbaar via www.ema.europa.eu.
- ²⁴ European Medicines Agency. 1B-tekst gemcitabine. Beschikbaar via www.ema.europa.eu.



Zorginstituut Nederland

Farmaco-Economisch (FE) rapport voor pemetrexed (Alimta®) bij de behandeling van niet-plaveiselcel NSCLC

Herbeoordeling kosteneffectiviteit specialistisch geneesmiddel

Datum 24 augustus 2015
Status Definitief

Colofon

Volgnummer	2014114618
Contactpersoon	Martin van der Graaff +31 (0)20 797 88 92
Afdeling	Zorg
Auteur	Sylvia Vijgen
Fabrikant	Eli Lilly

Inhoud

Colofon—1

Samenvatting—5

1 Inleiding—9

- 1.1 Geregistreerde indicatie—9
- 1.2 Aandoening en verloop van de ziekte—9
- 1.3 Epidemiologie—10
- 1.4 Ziektebelasting—10
- 1.5 Onderzoeksvraag—10

2 Methoden—11

- 2.1 Literatuurstudie—11
- 2.2 Keuze vergelijkende behandeling—15
- 2.3 Analyse techniek—16
- 2.4 Inputgegevens—20
- 2.5 Validatie en gevoeligheidsanalyses—27
- 2.6 Gepast gebruik—31

3 Resultaten Farmaco-Economische evaluatie—33

- 3.1 Deterministische resultaten—33
- 3.2 Resultaten univariate gevoeligheidsanalyses—37
- 3.3 Resultaten probabilistische gevoeligheidsanalyses—38

4 Discussie en conclusie—41

5 Literatuur—43

Appendix 1: samenvatting uitkomstenonderzoek (uitgevoerd door Eli Lilly)—45

- 1.1 Samenvatting van de afspraken die gemaakt zijn op T=0 m.b.t. het uitkomstenonderzoek—45
- 1.2 Opzet uitkomstenonderzoek—45
- 1.4 Discussie—48
- 1.5 Conclusie—49

Appendix 2: samenvatting observationeel onderzoek (indiener = Erasmus MC)—51

- 2.1 Introductie—51
- 2.2 Opzet observationeel onderzoek—51
- 2.3 Resultaten—52
- 2.4 Discussie—55
- 2.5 Conclusie—55

Samenvatting

In 2009 heeft het Zorginstituut pemetrexed beoordeeld (met advies van de Commissie Farmaceutische Hulp (CFH)) als eerstelijnsbehandeling. De eindconclusie was toen dat pemetrexed, in de vaste combinatie met cisplatine, een therapeutische meerwaarde had als eerstelijnsbehandeling van gevorderd of gemetastaseerd niet-plaveiselcel NSCLC t.o.v. gemcitabine in combinatie met cisplatine.¹ Pemetrexed is vervolgens voor deze indicatie voorlopig in de beleidsregel "Dure Geneesmiddelen" opgenomen. Vier jaar na de voorlopige opname zou een herbeoordeling plaats vinden.

In het kader van de pakketbeoordeling van specialistische geneesmiddelen zal Zorginstituut Nederland naast advies over de effectiviteit ook advies uitbrengen over de kosteneffectiviteit van pemetrexed (Alimta®) in combinatie met cisplatine of als monotherapie voor patiënten met niet-plaveiselcel NSCLC. Hierbij stelt Zorginstituut Nederland na advisering door de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) een farmaco-economisch (FE) rapport vast voor continuering van vergoeding voor pemetrexed door het basispakket. Het farmaco-economisch onderzoek heeft als doel om bij de indicatie niet-plaveiselcel NSCLC de kosteneffectiviteit van pemetrexed in de dagelijkse praktijk te onderbouwen. Daarnaast wordt er bekeken of in de praktijk gepast gebruik wordt gemaakt van pemetrexed.

Belangrijke achtergrondinformatie over het veranderde behandelregime en de therapeutische waardebepaling

Tussen 2009 en 2014 is het behandelregime van pemetrexed veranderd. In 2009 stond in de 1B-tekst dat pemetrexed maximaal 6 keer toegediend mocht worden. Nu is het echter mogelijk om, na 4 cycli inductiebehandeling met op platina gebaseerde chemotherapie (incl. pemetrexed), een onderhoudsbehandeling met alleen pemetrexed te geven. De fabrikant heeft aangegeven dat 24% van de Nederlandse patiënten met niet-plaveiselcel NSCLC die worden behandeld met op platina gebaseerde chemotherapie een onderhoudsbehandeling met pemetrexed krijgt. Hiervan had circa 90% een inductiebehandeling met pemetrexed gehad en 10% een inductiebehandeling met gemcitabine, paclitaxel, docetaxel, vinorelbine of irinotecan. In een ander observationeel onderzoek kreeg 28% van de Nederlandse patiënten met niet-plaveiselcel NSCLC die behandeld waren met pemetrexed in combinatie met cisplatine of carboplatine een onderhoudsbehandeling met pemetrexed. In dit onderzoek kreeg ~60% van de patiënten geen onderhoudsbehandeling vanwege progressie of omdat men de behandeling staakte vanwege intolerantie. Het Zorginstituut heeft daarom in het Farmacotherapeutisch rapport eerst bepaald of pemetrexed een plaats heeft als onderhoudsbehandeling t.o.v. best ondersteunende zorg.

De FT conclusie voor pemetrexed monotherapie toegepast als onderhoudsbehandeling voor niet-plaveiselcel NSCLC luidt als volgt: "Bij de onderhoudsbehandeling van patiënten met lokaal gevorderd of gemetastaseerd niet-plaveiselcel NSCLC bij patiënten bij wie de ziekte onmiddellijk na op platina gebaseerde chemotherapie geen progressie heeft vertoond, heeft pemetrexed een therapeutische meerwaarde ten opzichte van best ondersteunende zorg." Deze conclusie is gebaseerd op de resultaten van twee fase III studies (JMEN en PARAMOUNT).^{2,3} Vanwege de therapeutische meerwaarde van pemetrexed als onderhoudsbehandeling zijn de effecten van pemetrexed tijdens de inductie- (max. 4 cycli) en onderhoudsfase meegenomen bij de bepaling van de therapeutische waarde van pemetrexed als eerstelijnsbehandeling.

De FT conclusie voor pemetrexed+cisplatine toegepast als eerstelijnsbehandeling

(inductiebehandeling gevolgd door een onderhoudsbehandeling) voor niet-plaveiselcel NSCLC is dat het een therapeutische gelijke waarde heeft ten opzichte van gemcitabine in combinatie met cisplatine. Deze conclusie is gebaseerd op de resultaten van drie studies; één studie waarin de effectiviteit van pemetrexed met name is bepaald tijdens de inductiefase (max. 6 cycli; JMBD studie)⁴ en twee studies waarin de effectiviteit van pemetrexed is bepaald tijdens de onderhoudsfase (JMEN en PARAMOUNT studie)^{2,3}. Er is dus geen studie waarin de effectiviteit van pemetrexed als eerstelijnsbehandeling (inductiebehandeling gevolgd door een onderhoudsbehandeling) is bepaald.

Economische Evaluatie

Om de kosteneffectiviteit van pemetrexed als inductie en/of als onderhoudsbehandeling te kunnen bepalen heeft de fabrikant een sequentieel FE model ingediend, waarin dus verschillende behandelsequenties onderzocht kunnen worden.

De economische evaluatie is uitgevoerd door middel van een kostenutiliteitsanalyse en een kosteneffectiviteitsanalyse. Daarbij is gebruik gemaakt van een Markov model. Beide analyses zijn uitgevoerd vanuit het gezondheidszorg perspectief. De gekozen tijdshorizon is 10 jaar. Er is een discontering toegepast van 4% op toekomstige kosten en 1.5% op toekomstige effecten.

Vergelijkende behandeling

In de economische evaluatie van pemetrexed eerstelijnsbehandeling (inclusief of exclusief onderhoudsbehandeling) is vergeleken met de volgende behandelsequenties:

	Interventie		Vergelijkende behandeling	
	Inductie	Onderhoud	Inductie	Onderhoud
Vergelijking 1	cisplatine+pemetrexed	BSC	cisplatine+gemcitabine	BSC
Vergelijking 2	cisplatine+pemetrexed	pemetrexed	cisplatine+pemetrexed	BSC
Vergelijking 3	cisplatine+pemetrexed	pemetrexed	cisplatine+gemcitabine	pemetrexed
Vergelijking 4	cisplatine+pemetrexed	pemetrexed	cisplatine+gemcitabine	BSC

Analyse techniek

Het markovmodel bestaat uit drie gezondheidstoestanden: pre-progressie, progressie en dood. Voor de modellering van de verschillende behandelsequenties is uitgegaan van de overlevingscurven uit de JMBD studie.³ Na vier behandelcycli met inductie wordt de curve gesplitst voor patiënten die geschikt zijn voor onderhoudstherapie en voor patiënten die ongeschikt zijn voor onderhoudstherapie. Op basis van de overlevingscurve van alle patiënten die inductie kregen, de overlevingscurve voor de ongeschikte patiënten, en de verhouding geschikte en ongeschikte patiënten wordt de overlevingscurve voor de geschikte patiënten (zonder onderhoudstherapie) bepaald volgens een formule. Op deze overlevingscurve voor geschikte patiënten worden vervolgens de behandel-effecten van onderhoudsbehandeling toegepast.

De overlevingscurve voor geschikte patiënten wordt vervolgens ook nog gesplitst naar responderende patiënten en naar stabiele patiënten.

In de base case analyse vindt de extrapolatie van de overlevingscurven plaats op basis van de empirische data aangevuld met een Weibull verdeling in de staart.

Klinische inputparameters

De klinische inputparameters zijn gebaseerd op de volgende drie studies: JMBD

(inductie), PARAMOUNT (onderhoud met pemetrexed+cisplatine als inductie) en de JMEN studie (onderhoud met gemcitabine+cisplatine als inductie).^{2,3,4}

Utiliteiten

Als utiliteiten worden in het model de EQ-5D scores van de PARAMOUNT studie gebruikt, die geanalyseerd zijn op basis van een mixed regressiemodel. De disutiliteiten als gevolg van bijwerkingen zijn gebaseerd op een vignettenstudie van Nafees et al (2008).⁵

Kosten inputparameters

De directe medische kosten zijn gebaseerd op aannames over zorggebruik en verschillende Nederlandse studies. Er wordt door de aanvrager niet ingegaan op directe en indirecte niet-medische kosten.

Resultaten kosteneffectiviteit

Vergelijking 1 betreft de vergelijking tussen cisplatine+pemetrexed als inductie en best ondersteunende zorg bij progressie (of een andere reden om inductie te stoppen) versus cisplatine+gemcitabine als inductie en daarna ook best ondersteunende zorg. Zoals te verwachten uit de conclusies uit het farmacotherapeutisch rapport (therapeutische gelijke waarde pemetrexed 1e lijnsbehandeling) zijn de effectverschillen bescheiden. De kosten per patiënt van pemetrexed zijn echter hoger, waardoor een ICER resulteert van circa €92.000 per gewonnen QALY.

Vergelijking 2 betreft de vergelijking tussen pemetrexed+cisplatine als inductiebehandeling en bij geschiktheid voor onderhoudsbehandeling pemetrexed monotherapie als onderhoud versus pemetrexed+ciplatine als inductie en daarna best ondersteunende zorg. Ook bij deze vergelijking is er een bescheiden verschil in effect, van 0,14 meer QALYs van pemetrexed onderhoud versus BSC na pemetrexed inductie. De medische kosten per patiënt van pemetrexed monotherapie na pemetrexed inductie zijn circa €15.000 hoger, waardoor een ICER resulteert van circa €116.000 per gewonnen QALY.

Uit de scenario-analyses blijken de ICERs voornamelijk gevoelig te zijn voor verandering van de baseline parametrische functie naar log logistisch (en het gebruik van de utiliteiten uit de studie van Nafees et al. (2008) Uit de PSA blijkt dat bij een WTP waarde van €80.000 per QALY de kans tussen de 10% en 40% (afhankelijk van de vergelijking) is dat cisplatine+pemetrexed en/of pemetrexed monotherapie de kosteneffectieve interventie is bij eerstelijnsbehandeling van niet-plaveiselcel NSCLC patiënten.

Gepast gebruik

De fabrikant heeft een uitkomstenonderzoek uitgevoerd overeenkomend wat op T=0 is vastgesteld. Doel van het uitkomstenonderzoek was om na 4 jaar een uitspraak te kunnen doen over het gepast gebruik van pemetrexed in de Nederlandse klinische praktijk en om als input te kunnen dienen voor de kosteneffectiviteitsanalyse op T=4. Er ontbreken echter teveel gegevens om een uitspraak te kunnen doen over gepast gebruik van pemetrexed in de Nederlandse dagelijkse praktijk (zie appendix 1).

Eindconclusie

Met het sequentiële model dat door de fabrikant is ingediend kan een FE-analyse worden uitgevoerd waarin alle kosten en effecten van zowel pemetrexed inductie als onderhoudsbehandeling en alle relevante vergelijkende behandelsequenties kunnen worden meegenomen. In tegenstelling tot de twee eerder ingediende modellen, creëert dit een completer beeld van de kosteneffectiviteit van inzet van pemetrexed in de klinische praktijk.

Zorginstituut Nederland concludeert dat de kosteneffectiviteitsanalyse van pemetrexed bij de behandeling van niet-plaveiselcel NSCLC van voldoende methodologische kwaliteit is om een uitspraak te kunnen doen over de kosteneffectiviteit. Het Zorginstituut acht dat bij een voor niet-plaveiselcel NSCLC relevante referentiewaarde van €80.000/QALY de kans dat hier sprake is van een kosteneffectieve interventie tussen de 10% en 40% ligt, afhankelijk van de onderzochte behandelsequentie (inductie en/of onderhoudsbehandeling). Als pemetrexed binnenkort uit patent gaat en er generieke middelen op de markt komen en als daardoor de prijs van pemetrexed lager wordt, kan dit tot een gunstigere kosteneffectiviteit leiden. Hoeveel lager de prijs dan wordt is vooralsnog niet bekend.

1 Inleiding

Ten behoeve van eventuele continuering van opname in het basispakket beoordeelt Zorginstituut Nederland pemetrexed (Alimta®) voor de behandeling van niet-plaveiselcel niet-kleincellig longcarcinoom 4 jaar na opname. De toetsing door Zorginstituut Nederland betreft de therapeutische waardebeoordeling, het feitelijk kostenbeslag en de bepaling van de kosteneffectiviteit, conform de Leidraad voor uitkomstenonderzoek en de Richtlijnen voor farmaco-economisch onderzoek. Het uitgangspunt voor de bepaling van de kosteneffectiviteit vormt de patiëntenpopulatie waarvoor pemetrexed is geregistreerd en waarvoor Zorginstituut Nederland een therapeutische meerwaarde heeft vastgesteld bij de initiële beoordeling. Zorginstituut Nederland heeft met advisering van de WAR de kosteneffectiviteit beoordeeld aan de hand van de volgende uitgangspunten:

- De vergelijkende behandeling
- De analyse techniek
- De inputgegevens
- De validatie en gevoeligheidsanalyse

Deze farmaco-economische beoordeling is samen met de herbeoordeling van de therapeutische waarde en het kostenbeslag gebruikt om tot een oordeel over de voortzetting van vergoeding van pemetrexed door het basispakket te komen.

1.1 **Geregistreerde indicatie**

De kosteneffectiviteitsanalyse moet plaatsvinden bij patiënten met de geregistreerde indicatie voor pemetrexed.

In dit rapport beoordeelde indicaties van pemetrexed.

“Pemetrexed in combinatie met cisplatine is aangewezen als eerstelijnsbehandeling van patiënten met lokaal gevorderd of gemetastaseerd niet-kleincellig longcarcinoom, anders dan overwegend plaveiselcelhistologie.”

“Als monotherapie voor de onderhoudsbehandeling van lokaal gevorderd of gemetastaseerd niet-kleincellig longcarcinoom anders dan overwegend plaveiselcelhistologie bij patiënten bij wie de ziekte onmiddellijk na op platina gebaseerde chemotherapie geen progressie heeft vertoond.”

Overige indicaties van pemetrexed.

Pemetrexed is in 2004 geregistreerd voor de tweedelijnsbehandeling van patiënten met lokaal gevorderd of gemetastaseerd niet-kleincellig longcarcinoom, anders dan overwegend plaveiselcelhistologie. In Nederland krijgt maar zo'n 10% van de patiënten met niet-plaveiselcel NSCLC als tweedelijnsbehandeling pemetrexed toegediend. Vanwege het beperkte gebruik van pemetrexed als tweedelijnsbehandeling is in dit rapport geen conclusie getrokken over de kosteneffectiviteit van pemetrexed als tweedelijnsbehandeling. Daarnaast werd in 2004 pemetrexed, in combinatie met cisplatine, geregistreerd voor de behandeling van chemotherapie-naiëve patiënten met inoperabel maligne mesothelioom van de pleura. Ook deze toepassing blijft in dit rapport buiten beschouwing.

1.2 **Aandoening en verloop van de ziekte**

Longkanker is voor 85% van de gevallen toe te schrijven aan blootstelling aan sigarettenrook.⁶

Globaal kan longkanker onderverdeeld worden in twee vormen: kleincellig en niet-kleincellig. Niet-kleincellige longkanker (NSCLC) kan weer onderverdeeld worden in

verschillende histologische subtypes, namelijk plaveiselcelcarcinoom, adenocarcinoom, grootcellig carcinoom en ongedifferentieerd carcinoom.⁷ De symptomen van longkanker kunnen zeer wisselend zijn en zijn mede afhankelijk van de plaats en de grootte van de tumor en van eventuele uitzaaiingen. In het begin, als de tumor nog relatief klein is, zijn er geen of "vage" symptomen zoals zich niet helemaal fit voelen en minder eetlust. Symptomen die later optreden en meer in de richting van longkanker wijzen zijn: optreden van prikkelhoest, veranderd hoestpatroon, bloed ophoesten, gewichtsverlies, toename van de kortademigheid, herhaaldelijke luchtweginfecties en pijn in de borstkas en/of pijnen elders in het lichaam door uitzaaiingen.

1.3 Epidemiologie

In 2012 werd bij circa 11.850 nieuwe patiënten een longcarcinoom gediagnosticeerd.⁸ Bij ongeveer 80% van hen gaat het om een NSCLC.⁹ Ongeveer 20% van de patiënten met NSCLC komt in aanmerking voor resectie van de tumor.⁹ De overige patiënten komen hiervoor niet in aanmerking, doordat de tumor zich locoregionaal heeft uitgebreid of is gedissemineerd.

1.4 Ziektebelasting

In 2003 was de 5-jaarsoverleving van patiënten met NSCLC 14%.⁹ De ernst van de ziekte is afhankelijk van het ziektestadium. Wanneer longkanker in een vroeg stadium wordt gediagnosticeerd en de tumor nog chirurgisch verwijderd kan worden, zijn de overlevingskansen aanzienlijk hoger dan wanneer de tumor in een gevorderd stadium wordt ontdekt. De 5-jaarsoverleving bij patiënten met primaire tumor met een afmeting van 2 cm of minder (stadium T1a) is 65-80% na een lobectomie.⁹ De 5-jaarsoverleving bij patiënten met gemetastaseerde tumoren (stadium IV) die behandeld worden met een combinatie van chemotherapie met radiotherapie is 9-14%.⁹

De ziektebelasting wordt bepaald op basis van het verlies van kwaliteit van leven en mogelijke verkorting van de levensduur. In de 2010 GBD studie van de WHO is de 'disability weight' voor gemetastaseerde NSCLC 0,48 (95% BI: 0,33-0,64).¹⁰ Uit de kwaliteit van levenstudie van Nafees et al. (2008) blijkt een baseline utiliteit van 0,6532, dus een ziektebelasting (op basis van kwaliteit van leven vermindering) van 0,35. Hierin is echter nog geen verkorting van de levensverwachting verwerkt. Omdat deze aandoening de levensverwachting sterk beïnvloedt, is het waarschijnlijk dat bij het meenemen van deze levensduurverkorting, de ziektebelasting veel hoger zal liggen dan de 0,48 en eerder tussen de 0,7 en 0,9 zal liggen. Daarom acht Zorginstituut Nederland een referentiewaarde van €80.000 per QALY relevant bij deze aandoening.

1.5 Onderzoeksvraag

De farmaco-economische analyse moet antwoord geven op de vraag of de toepassing van pemetrexed in de dagelijkse klinische praktijk kosteneffectief is, d.w.z. dat de investering in pemetrexed in verhouding staat tot de gezondheidswinst en eventuele financiële besparingen die het bewerkstelligt. Om deze onderzoeksvraag te beantwoorden wordt de incrementele kosteneffectiviteitsratio van pemetrexed ten opzichte van de standaardbehandeling bepaald voor zowel de eerstelijns indicatie als de onderhoudsindicatie.

2 Methoden

2.1 Literatuurstudie

Bij de beoordeling werd gebruik gemaakt van de 1B-tekst van het registratiedossier, de EPAR, van onderzoeken die gepubliceerd zijn in peer reviewed tijdschriften en van het uitkomstenonderzoek.

Een literatuuronderzoek werd uitgevoerd door IMS in de bestanden van Pubmed. Het doel van deze literatuurstudie was het identificeren van nieuwe gegevens betreffende de utiliteitswaarden bij (de behandeling van) NSCLC. Er werden drie mogelijk bruikbare nieuwe studies gevonden (Ganguli 2013, Saad 2012, Sturza 2010).¹¹⁻¹³ Echter in de eerste twee studies werden geen utiliteitswaarden vermeld en de derde studie (Sturza)¹³ gaf wel utiliteitswaarden, maar voor een brede longkanker populatie. Deze waarden konden niet toegeschreven worden aan de verschillende gezondheidstoestanden in het model. Verder heeft IMS de meest recente NICE beoordeling in NSCLC bekeken (betreffende erlotinib 2012) en een recent door de fabrikant gepubliceerde review van utiliteitswaarden.^{14,15} De utiliteiten zoals gebruikt in de NICE beoordeling komen overeen met de waarden (en studie) die zijn gebruikt in een gevoeligheidsanalyse van het huidige model (Nafees 2008). De systematische review van de fabrikant leverde geen nieuwe utiliteitsgegevens op.

De aanvrager heeft een netwerk meta-analyse uitgevoerd om klinische effectiviteit te bepalen voor alle mogelijke inductiebehandelingen in relatie tot cisplatine plus gemcitabine.¹⁶ Daarnaast werd er door de aanvrager ook nog een netwerk meta-analyse uitgevoerd voor het bepalen van de effectiviteit van onderhoudsbehandeling ten opzichte van best ondersteunende zorg.¹⁷ Voor de Nederlandse kosteneffectiviteitsanalyse is wat betreft de inductie behandeling alleen de vergelijking met cisplatine plus pemetrexed van belang en als onderhoudsbehandeling alleen pemetrexed monotherapie. Voor de bepaling van de effectiviteit van inductiebehandeling met cisplatine plus pemetrexed is maar een studie beschikbaar, de JMBD studie van Scagliotti et al. (2008).⁴ Voor de base case analyse is voor de effectiviteit van de onderhoudsbehandeling uitgegaan van de HR uit de twee afzonderlijke studies, PARAMOUNT voor de patiënten die tijdens inductie met cisplatine+pemetrexed behandeld zijn en de JMEN studie voor de patiënten die tijdens inductie met cisplatine+gemcitabine behandeld zijn.^{2,3}

In april 2014 is de onderhoudsindicatie van pemetrexed ook door NICE beoordeeld. Hun conclusie was dat pemetrexed niet wordt aanbevolen als onderhoudsbehandeling van niet-plaveiselcel NSCLC bij patiënten waarbij niet meteen progressie optreedt na inductiebehandeling met pemetrexed en cisplatine. NICE concludeerde een statistisch significante winst in mediane progressievrije overleving van 1,68 maanden en een mediane algehele overlevingswinst van 2,85 maanden op basis van de PARAMOUNT studie. De ICER bedroeg in hun beoordeling 74.500 pond per QALY (circa €99.000 per QALY). De afwijzing heeft plaatsgevonden op basis van de ongunstige kosteneffectiviteit van pemetrexed monotherapie.

Tabel 1 geeft weer welke klinische studies zijn gebruikt in het model voor 1^elijns behandeling en onderhoudsbehandeling (sequentiële model).

Tabel 1. Klinische studies die betrokken zijn in de beoordeling

1 ^e auteur en jaar van pu- blicatie	onderzoeks- opzet (level of evidence)	patiënten		interventie en controle	follow- up-duur	primaire uitkomst- maat	kans op bias (zie appendix 1)
		N	kenmerken				
Scagliotti, 2008 ⁴ Scagliotti, 2009 ¹⁸	open label, gerando- miseerd, klinisch onderzoek; fase III; JMBD [ITT analyse]	1725	NSCLC; stadium IIIB (24%) of IV (76%); ECOG 0 (36%) en 1 (64%)	- pemetrexed (500 mg/m ²) + cisplatine (75 mg/m ²) op dag 1 van elke 21-daagse cyclus (max # cycli = 6) - gemcitabine (1250 mg/m ²) op dag 1 en 8 + cisplatine (75 mg/m ²) op dag 1 van elke 21- daagse cyclus (max # cycli = 6)	?	- OS	aanwezig: - niet geblindeerd; - in de subgroep analyse bij patiënten met niet-plaveiselcel NSCLC is het onbekend of voor alle verschillen in uitgangswaarden is gecorrigeerd.
Ciuleanu, 2009 ² Belani, 2012 ¹⁹	dubbelblind, gerando- miseerd, klinisch onderzoek; fase III JMEN [ITT analyse]	663	NSCLC; voorafgaand behandeld met 4 cycli doublet chemo- therapie (58% gemcitabine + carboplatine of cisplatine); stadium IIIB (19%) of IV (81%); ECOG 0 (40%) en 1 (60%)	- pemetrexed (500 mg/m ²) op dag 1 van elke 21-daagse cyclus - placebo op dag 1 van elke 21- daagse cyclus	max = 41,5 mnd	- PFS	aanwezig: - in de subgroep analyse bij patiënten met niet-plaveiselcel NSCLC is het onbekend of voor alle verschillen in uitgangswaarden is gecorrigeerd; - blinding werd opgeheven na progressie.
Paz-Ares, 2012 ³ Gridelli, 2012 ²⁰ Paz-Ares, 2013 ²¹	dubbelblind, gerando- miseerd, klinisch onderzoek; fase III PARAMOUNT [ITT analyse]	539	niet-plaveiselcel NSCLC; voorafgaand behandeld met 4 cycli cisplatine + pemetrexed; stadium IIIB (9%) of IV (91%); ECOG 0 (32%) en 1 (68%)	- pemetrexed (500 mg/m ²) op dag 1 van elke 21-daagse cyclus - placebo op dag 1 van elke 21- daagse cyclus	mediaan = 12,5 mnd	- PFS	aanwezig voor uitkomstmaat overleving: - blinding werd opgeheven na progressie.

? = geen data beschikbaar
ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; ITT = intention-to-treat; NSCLC = niet-kleincellig longcarcinoom; OS = algehele overleving; PFS = progressievrije overleving # = aantal

2.2 Keuze vergelijkende behandeling

Voor de bepaling van de kosteneffectiviteit van pemetrexed wordt vergeleken met de behandeling die volgens de Nederlandse behandelrichtlijn wordt gezien als eerste keus behandeling en/of de behandeling die het meest gebruikt wordt in de dagelijkse Nederlandse praktijk. Daarnaast moet deze gelijk zijn aan de vergelijkende behandeling zoals gebruikt om de therapeutische waarde te bepalen. Tussen de eerste beoordeling in 2009 en nu is het behandelregime van pemetrexed veranderd. In 2009 stond in de 1B-tekst namelijk dat pemetrexed maximaal 6 keer toegediend mocht worden op basis van de resultaten van de *JMBD* studie. Nu is het echter mogelijk om, na 4 cycli inductiebehandeling met op platina gebaseerde chemotherapie (incl. pemetrexed), een onderhoudsbehandeling met pemetrexed te geven.

In de Nederlandse richtlijn wordt aanbevolen om patiënten met stadium IIIB/IV niet-plaveiselcel NSCLC te behandelen met cisplatine en een derdegeneratie cytostaticum (uitgezonderd gemcitabine). Bij patiënten met een contra-indicatie voor cisplatine kan cisplatine desgewenst vervangen worden door carboplatine. De aanbeveling in de Nederlandse richtlijn is gebaseerd op de resultaten van de *JMBD* studie. Gemcitabine wordt in de richtlijn niet meer genoemd als voorkeursbehandeling omdat pemetrexed een meerwaarde had boven gemcitabine in de *JMBD* studie. Omdat de andere behandelopties niet getest zijn ten opzichte van pemetrexed zijn die niet uitgesloten van de richtlijn. Van de derdegeneratie cytostatica is pemetrexed op dit moment de meest gebruikte behandeling bij patiënten met niet-plaveiselcel NSCLC in de Nederlandse dagelijkse praktijk. Als alternatief wordt gemcitabine het meest toegediend in de Nederlandse dagelijkse praktijk. Mede omdat in fase III onderzoek de effectiviteit van pemetrexed direct is vergeleken met die van gemcitabine en gemcitabine het meest toegediende alternatief is in Nederland, wordt in dit rapport de kosteneffectiviteit van pemetrexed als eerstelijnsbehandeling (incl. de mogelijkheid om pemetrexed als onderhoudsbehandeling te geven) bepaald in vergelijking met die van gemcitabine (incl. de mogelijkheid om te switchen naar een onderhoudsbehandeling met pemetrexed) bij chemotherapie-naïeve patiënten met niet-plaveiselcel NSCLC.

In tabel 2 staan alle behandelsequenties die in de kosteneffectiviteitsanalyses onderzocht zijn. Samenvattend kunnen de vier vergelijkingen als volgt geïnterpreteerd worden: Vergelijking 1 betreft de kosteneffectiviteitsanalyse van de eerstelijnsindicatie van pemetrexed+cisplatine versus gemcitabine+cisplatine op basis van de *JMBD* studie. Vergelijking 2 betreft de kosteneffectiviteitsanalyse van de onderhoudsindicatie van pemetrexed op basis van de *PARAMOUNT* studie. Vergelijking 3 onderzoekt de kosteneffectiviteit van de patiënten die pemetrexed zowel als eerstelijns als onderhoudsbehandeling krijgen versus patiënten die in de eerstelijns met gemcitabine+cisplatine worden behandeld maar dan wel nog switchen naar onderhoudsbehandeling met pemetrexed. Deze analyse is gebaseerd op een netwerk meta-analyse en dit is ook de vergelijking waarop de therapeutische gelijke waarde van toepassing is. En tenslotte wordt in vergelijking 4 de kosteneffectiviteit bepaald van patiënten die zowel eerstelijns als onderhoudsbehandeling met pemetrexed krijgen versus patiënten die helemaal niet met pemetrexed worden behandeld, maar alleen eerstelijns met gemcitabine+cisplatine. Deze analyse is ook gebaseerd op een netwerk meta-analyse.

Tabel 2: Interventies en vergelijkende behandelingen onderzocht in model

	Interventie		Vergelijkende behandeling	
	Inductie	Onderhoud	Inductie	Onderhoud
Vergelijking 1	cisplatine+pemetrexed	BSC	cisplatine+gemcitabine	BSC
Vergelijking 2	cisplatine+pemetrexed	pemetrexed	cisplatine+pemetrexed	BSC
Vergelijking 3	cisplatine+pemetrexed	pemetrexed	cisplatine+gemcitabine	pemetrexed
Vergelijking 4	cisplatine+pemetrexed	pemetrexed	cisplatine+gemcitabine	BSC

In het model beginnen dus alle patiënten met een inductiebehandeling gevolgd door een onderhoudsbehandeling of best ondersteunende zorg. Als een patiënt vier cycli inductiebehandeling progressievrij afmaakt en een ECOG score heeft van kleiner dan 2, is hij geschikt voor onderhoudsbehandeling. Geschikte patiënten ontvangen dan pemetrexed onderhoudsbehandeling na vier cycli inductiebehandeling totdat er ziekteprogressie optreedt of de behandeling gestopt wordt vanwege andere redenen. Voor patiënten die na inductie, best ondersteunende zorg krijgen, wordt aangenomen dat de duur van inductie gelijk is aan het gemiddeld of mediane aantal cycli zoals onderzocht in de betreffende trials.

Conclusie:

Zorginstituut Nederland kan zich vinden in de gebruikte vergelijkende behandelingen voor de bepaling van de kosteneffectiviteit van pemetrexed als eerstelijnsbehandeling en/of onderhoudsbehandeling.

2.3 Analyse techniek

Soort analyse

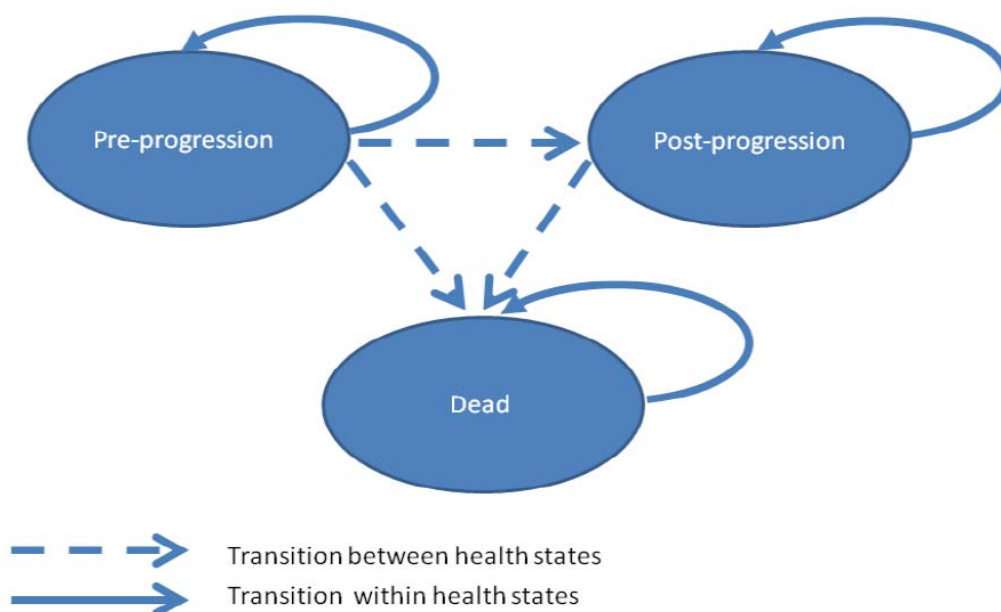
In de economische evaluatie is gebruik gemaakt van een kosteneffectiviteitanalyse en kostenutiliteitsanalyse om de kosteneffectiviteit van behandeling met pemetrexed te kunnen schatten.

Economisch model

Eerstelijnsbehandeling met pemetrexed bestaat sinds 2009 (registratie van pemetrexed als onderhoudsindicatie) uit zowel een inductiebehandeling en/of een onderhoudsbehandeling. Voor de kosteneffectiviteitsanalyse is het dus van belang om zowel de patiënten mee te nemen die alleen inductiebehandeling krijgen als de patiënten die zowel inductie als onderhoudsbehandeling krijgen. Er zijn geen studies gedaan naar het effect van inductie+onderhoudsbehandeling samen. Er zijn in het verleden (voor de introductie van de onderhoudsbehandeling) wel studies gedaan naar de effectiviteit van inductiebehandeling (tot een maximum van 6 cycli). Om de kosteneffectiviteit van de verschillende behandelsequenties goed in kaart te brengen is modellering noodzakelijk.

Modelstructuur

In figuur 1 is de modelstructuur weergegeven. Deze wijkt af van het model zoals ingediend door de aanvrager op T=0 omdat nu ook de onderhoudsindicatie van pemetrexed beoordeeld moet worden. Het model is opgezet als een area under the curve model.



Figuur 1: Modelstructuur van het Markovmodel voor pemetrexed eerstelijns-en/of onderhoudsbehandeling bij niet-plaveiselcel NSCLC

Gezondheidstoestanden

Het model bestaat uit de volgende drie gezondheidstoestanden: pre-progressie, post-progressie en dood (zie figuur 1). Mortaliteit wordt gemodelleerd als overall mortaliteit en er wordt geen onderscheid gemaakt tussen dood door kanker en dood door een andere oorzaak omdat in deze patiëntenpopulatie de kans om te overlijden aan iets anders dan kanker vrij klein wordt geacht. De pre-progressie patiënten worden vervolgens ook nog onderscheiden in responderende (compleet en deels) en stabiele patiënten.

De modellering van behandelingssequenties

Omdat er geen directe studie beschikbaar is van inductie en onderhoudsbehandeling als eerstelijnsbehandeling van niet-plaveiselcel NSCLC moet de behandelsequentie gemodelleerd worden. De fabrikant gaat tot en met vier behandelcycli uit van de overlevingscurves uit de JMBD studie.⁴ Vervolgens moet er onderscheid worden gemaakt in voor onderhoudstherapie geschikte en ongeschikte patiënten. De patiënten die na 4 behandelcycli ongeschikt zijn voor onderhoudsbehandeling volgen na 4 cycli de overlevingscurve van de cisplatine+gemcitabine overlevingscurve voor ongeschikte patiënten uit de JMBD studie. Hierbij wordt aangenomen dat deze patiënten na inductie geen behandel-effect meer laten zien. Deze aanname wordt

verder onderzocht in een gevoeligheidsanalyse. De overlevingscurve van (voor onderhoudstherapie) geschikte patiënten wordt vervolgens bepaald op basis van de overlevingscurves uit de JMBD studie, de overlevingscurve voor ongeschikte patiënten en de verhouding geschikte ten opzichte van ongeschikte patiënten. Op deze overlevingscurve voor geschikte patiënten worden vervolgens de behandel-effecten van onderhoudsbehandeling (gegevens in tabel 6) toegepast om tot de overlevingscurve te komen van patiënten die zowel inductie als onderhoudsbehandeling krijgen. De fabrikant illustreert dit aan de hand van een duidelijk figuur.

De modellering van responderende en stabiele patiënten

De patiënten in het model worden gesplitst in de volgende cohorten/toestanden:

- PFS: geschikte patiënten met stabiele ziekte
- PFS: geschikte patiënten met respons
- PFS: ongeschikte patiënten
- Progressieve ziekte
- Dood

De overlevingscurve voor geschikte patiënten moet dus volgens de fabrikant ook gesplitst worden naar responderende patiënten en naar stabiele patiënten. Het aandeel patiënten dat progressievrij is na inductie en respondeert wordt geschat op basis van een baseline odds van respons voor de gemcitabine+cisplatine arm in de JMBD studie en de OR voor respons (zie tabel 5). PFS en OS curves worden geschat door gebruik te maken van de HRs van responderende versus stabiele patiënten (zie tabel 7). Deze worden constant verondersteld over de tijd.

Extrapolatie

De gegevens van de gemcitabine+cisplatine groep uit de JMBD studie (Scagliotti et al. 2008)⁴ worden als baseline aangenomen tijdens het model fitten. De fabrikant heeft deze JMBD data opnieuw geanalyseerd om onderscheid te kunnen maken tussen geschikte en ongeschikte patiënten. Patiënten waren geschikt voor onderhoudsbehandeling als ze voldeden aan de volgende criteria: vier cycli behandeld met inductietherapie, progressievrij (dus geen progressie, sterfte of lost to follow up voor de 84e dag), een ECOG score tussen 0 en 1. Alle andere patiënten werden als ongeschikt verondersteld. Er bleken 548 geschikte en 315 ongeschikte patiënten in de gemcitabine+cisplatine groep van de JMBD studie, dus 63,5% bleek geschikt voor onderhoudsbehandeling.

De volgende vier verschillende parametrische curves werden gefit aan de PFS en OS data voor zowel de geschikte als de ongeschikte patiënten: Weibull, exponentieel, log-normaal en log-logistisch. Aangenomen werd dat patiënten die geschikt waren voor onderhoudsbehandeling, de eerste 83 dagen progressievrij waren. Om een parametrische curve te fitten aan deze patiënten, werd de curve gefit vanaf dag 84. De beslissing over de best passende curve werd bepaald op basis van de Akaike information criterium (AIC) scores (hoe lager, hoe beter het model past), een visuele beoordeling van de gefitte curves, en de beoordeling van de plausibiliteit van extrapolatie. Er is ook een mogelijkheid om de empirische data uit de JMBD studie te gebruiken en alleen de staart (dus de tijd na de studieperiode) te fitten met de parametrische verdelingen. De overlevingscurve voor alle patiënten (ongeschikt en geschikt) werd bepaald door een gewogen gemiddelde te nemen van de twee separate overlevingscurves, gebaseerd op het percentage geschikte patiënten uit de JMBD studie (63,5%).

De fabrikant geeft de OS baseline en PFS baseline parameterschattingen weer voor alle vier de verdelingen en per patiëntengroep (geschikt of ongeschikt). Verder wordt een overzicht gegeven van de AIC scores voor baseline OS risico en PFS risico per verdeling en per patiëntengroep. Alle verdelingen worden weergegeven door

plots. Hoewel alle parametrische curves goed lijken te fitten, over- of onderschatten ze de geobserveerde data aan het eind van de studieperiode (in de staart). In de base case analyse gebruikt de fabrikant daarom voor alle baseline overlevingscurven de empirische data met een Weibull verdeling in de staart. De Weibull verdeling had niet de laagste AIC score maar lijkt op het oog wel het beste te passen. De log-logistische en log-normale curven laten een goede fit zien, maar produceren onrealistisch lange termijn extrapolaties. In gevoeligheidsanalyses wordt het gebruik van deze andere verdelingen nader onderzocht.

Modelaannames

In tabel 3 worden de aannames beschreven die zijn gedaan in het model.

Tabel 3: Overzicht van gedane aannames in het model

1	Voor patiënten die na inductie, best ondersteunende zorg krijgen, wordt aangenomen dat de duur van inductie gelijk is aan het gemiddeld of mediane aantal cycli zoals onderzocht in de studies
2	14% van de patiënten die na vier behandelcycli inductie progressievrij zijn, zullen geen onderhoudstherapie krijgen (JMBD studie), dit percentage geldt voor alle inductiebehandelingen
3	Ongeschikte patiënten na inductietherapie en die patiënten die al voor de 4 behandelcycli ziekteprogressie lieten zien of overleden, worden als niet responderend gezien.
4	De baseline risico's op PFS en OS (de PFS en OS curves) verschillen tussen responderende patiënten na inductie en stabiele patiënten na inductie. Aangenomen wordt dat het verschil voldoet aan de proportional hazards aanname. HR van de JMEN trial wordt gebruikt.
5	Patiënten die ongeschikt zijn voor onderhoudsbehandeling hebben na 4 behandelcycli dezelfde uitkomsten ongeacht type inductiebehandeling.

Cyclusduur

Het model gebruikt een cyclusduur van een week, drie modelcycli zijn dus gelijk aan een behandelcyclus van 21 dagen overeenkomend het voorgeschreven medicatiegebruik van een keer per 3 weken.

Moment van instroom in model

Alle patiënten starten in het model met inductietherapie. Als een patiënt na vier behandelcycli (=12 modelcycli) geen ziekteprogressie vertoont, is hij geschikt voor onderhoudsbehandeling. Patiënten die onderhoudsbehandeling krijgen, worden behandeld vanaf het einde van de inductie totdat ziekteprogressie optreedt of de behandeling stopt vanwege andere redenen. Er zijn echter uitzonderingsgevallen, want niet alle progressievrije patiënten zullen onderhoudsbehandeling krijgen na inductie. Redenen daarvoor kunnen zijn de arts/patiënt beslissing, toxiciteit door de inductiebehandeling, slechte performance status. In het model wordt aangenomen dat 14% van de patiënten die na inductiebehandeling progressievrij zijn, niet verder worden behandeld met onderhoudstherapie. Dit percentage is geschat op basis van de JMBD resultaten voor de gemcitabine arm (89 van de 637 patiënten). Aangenomen wordt dat dit percentage gelijk is voor alle inductie behandelingen, omdat behandelingsspecifieke gegevens ontbreken. Aan deze patiënten worden na inductie geen kosten en effecten gerelateerd aan onderhoudsbehandeling toebedeeld.

Tijdshorizon

De analyseperiode van een studie moet zodanig zijn dat een geldige en betrouwbare uitspraak kan worden gedaan over de kosten en effecten van de te vergelijken behandelingen. De tijdshorizon van dit model is 10 jaar (dus 120 maanden), omdat het overgrote deel van deze patiëntenpopulatie na 10 jaar overleden is. In het model kan de tijdshorizon gevarieerd worden van 1 jaar tot een maximum van 10 jaar. De aangenomen tijdshorizon van 10 jaar lijkt aannemelijk voor dit vergevorderde ziektebeeld.

Perspectief

Volgens de richtlijnen dienen farmaco-economische evaluaties vanuit een maatschappelijk perspectief uitgevoerd en gerapporteerd te worden, waarbij alle kosten en baten, ongeacht wie de kosten draagt of aan wie de baten toevallen, in de analyse meegenomen worden.

De aanvrager heeft in de analyse gebruik gemaakt van het gezondheidszorg perspectief omdat de ziekte zich in een zo ver gevorderd stadium bevindt dat deze patiënten niet meer werkzaam zullen zijn. Naast deze indirecte niet-medische kosten zijn ook de directe niet-medische kosten buiten beschouwing gelaten.

Discontering

Discontering is gedaan zoals geadviseerd in de richtlijnen voor farmaco-economisch onderzoek. Toekomstige kosten zijn gedisconteerd met 4% en toekomstige effecten zijn gedisconteerd met 1,5%.

Discussie analyse techniek:

De fabrikant claimt van een maatschappelijk perspectief uit te gaan, maar in werkelijkheid wordt de analyse vanuit een gezondheidszorgperspectief uitgevoerd. Een argument voor het achterwege laten van productiviteitskosten wordt gegeven maar er wordt niets gerapporteerd over nog andere (dan direct medische) kosten.

Conclusie:

Zorginstituut Nederland kan zich vinden in het gebruikte model, de modellering van behandelsequenties en de splitsing in geschikte en ongeschikte patiënten, en de toegepaste extrapolatie.

2.4 Inputgegevens

Studiepopulatie

De patiëntkenmerken van de studiepopulatie in het model zijn gebaseerd op de drie verschillende studies, JMBD voor inductiebehandeling en PARAMOUNT en JMEN voor de onderhoudsbehandeling. In tabel 4 staan de patiëntkenmerken weergegeven.

Tabel 4: Uitgangswaarden bij de direct vergelijkende studie (JMBD) van pemetrexed als eerstelijnsbehandeling en bij de gerandomiseerde en placebo gecontroleerde studies van pemetrexed (monotherapie) als onderhoudsbehandeling (PARAMOUNT en JMEN)

	JMBD (n =1725)	PARAMOUNT (n =539)	JMEN (n=482)
leeftijd	~61 jaar	~61 jaar	~60 jaar
ECOG performance status			
0	36%	32%	41%
1	64%	68%	59%
ziekestadium			
IIIB	24%	9%	18%
IV	76%	91%	82%
Kaukasische origine	78%	95%	61%
Na inductiebehandeling: stabiele ziekte		52%	52%

complete of partiële response / onbekend	48%	48%
--	-----	-----

Effectiviteit

Klinische effecten

De fabrikant heeft netwerk meta-analyses uitgevoerd om de hazard ratio's (HRs) te bepalen voor algehele overleving en progressievrije overleving en de odds ratio (OR) voor respons voor alle mogelijke inductiebehandelingen in relatie tot cisplatine plus gemcitabine.¹⁶ Daarnaast werden er door de fabrikant ook nog netwerk meta-analyses uitgevoerd voor het bepalen van de effectiviteit van onderhoudsbehandeling ten opzichte van best ondersteunende zorg.¹⁷ Voor de Nederlandse kosteneffectiviteitsanalyse is wat betreft de inductiebehandeling alleen de vergelijking met cisplatine plus pemetrexed van belang en als onderhoudsbehandeling alleen pemetrexed monotherapie. Voor de bepaling van de effectiviteit van inductiebehandeling met cisplatine plus pemetrexed is maar een studie beschikbaar, de JMBD studie van Scagliotti et al. (2008).⁴

Uit de netwerk meta-analyse van de fabrikant betreffende de effectiviteit van pemetrexed onderhoudsbehandeling, resulteert een gepoolde HR voor progressievrije overleving en algehele overleving. De effectiviteit van pemetrexed onderhoudsbehandeling is volgens door de fabrikant geconsulteerde clinici echter afhankelijk van het soort inductiebehandeling. Daarom is er voor de base case analyse terecht uitgegaan van de HR uit de twee afzonderlijke studies, PARAMOUNT voor de patiënten die tijdens inductie met cisplatine+pemetrexed behandeld zijn en de JMEN studie voor de patiënten die tijdens inductie met cisplatine+gemcitabine behandeld zijn.^{2,3} In een gevoeligheidsanalyse is vervolgens nog onderzocht wat de invloed is op de resultaten van het gebruik van de gepoolde effectiviteitgegevens. Tabel 5 en 6 geven een samenvatting van de relevante uitkomstmaten die gebruikt zijn voor het bepalen van de effectiviteit van de inductiebehandelingen en de onderhoudsbehandelingen in het model.

Tabel 5 Effectiviteit van cisplatine+pemetrexed versus cisplatine+gemcitabine als inductiebehandeling

	<i>HR</i>	<i>95% BI</i>	<i>Referentie</i>
Progressievrije overleving	0,899	0,788-1,019	JMBD studie
Algehele overleving	0,811	0,700-0,940	JMBD studie
	<i>OR</i>	<i>95% BI</i>	<i>Referentie</i>
Respons	1,413	1,097-1.809	JMBD studie en NMA

Tabel 6 Effectiviteit van pemetrexed monotherapie versus best ondersteunende zorg als onderhoudsbehandeling

	<i>HR</i>	<i>95% BI</i>	<i>Referentie</i>
Progressievrije overleving na pemetrexed+cisplatine inductie	0,60	0,50-0,73	PARAMOUNT studie
Progressievrije overleving na gemcitabine+cisplatine inductie	0,47	0,37-0,60	JMEN studie

Progressievrije overleving gepoold	0,55	0,47-0,64	NMA
Algehele overleving na pemetrexed+cisplatine inductie	0,78	0,64-0,96	PARAMOUNT studie
Algehele overleving na gemcitabine+cisplatine inductie	0,70	0,56-0,88	JMEN studie
Algehele overleving gepoold	0,74	0,64-0,87	NMA

De Hazard ratio's van progressievrije en algehele overleving voor patiënten die responderen na inductiebehandeling ten opzichte van de patiënten die stabiel blijven werden verkregen uit de JMBD dataset. Deze werden door de aanvrager geschat door een Cox proportional hazards model te fitten op de cisplatine+gemcitabine arm van de JMBD studie. De geschatte HRs worden gepresenteerd in tabel 7 en worden als constant verondersteld in de verschillende vergelijkende behandelingen.

Tabel 7 Hazard ratio's voor vergelijking van patiënten die responderen na inductiebehandeling ten opzichte van de stabiele patiënten

	<i>HR</i>	<i>95% BI</i>	<i>Referentie</i>
Progressievrije overleving van responderende patiënten na inductie ten opzichte van stabiele patiënten	0,64	0,58-0,70	JMBD studie
Algehele overleving van responderende patiënten na inductie ten opzichte van stabiele patiënten	0,71	0,64-0,78	JMBD studie

De kansen op bijwerkingen werden geschat op basis van gegevens uit de JMBD studie (voor inductiebehandeling met gemcitabine+cisplatine of pemetrexed+cisplatine) en de PARAMOUNT studie (voor monotherapie met pemetrexed als onderhoudsbehandeling). Alleen de graad 3 en 4 bijwerkingen en bijwerkingen die in meer dan 10% van de patiënten (op basis van alle patiënten uit de drie studies) voorkwamen zijn in het model meegenomen.

Tabel 8 Aantal bijwerkingen per groep

Vergelijking	N	Leukopenie	Thrombocytopenie	Neutropenie	Febriële neutropenie	Anemie	Infectie	Asthenie	Misselijkheid/Overgeven	Acne-achtige aanvallen
Cis+Gem (JMBD)	863	63	105	222	31	82	0.5*	0.5*	51	0.5*
Cis+Pem (JMBD)	862	40	34	127	11	47	0.5*	0.5*	51	0.5*
Pem (PARAMOUNT)	441	7	0.5*	13	0.5*	12	7	0.5*	4	1

* Geen patiënt had deze bijwerking in de betreffende behandelarm, er is echter met 0,5 gerekend om de PSA goed te kunnen laten runnen.

Utiliteiten

De volgende twee datasets zijn door de aanvrager gebruikt om de utiliteiten te bepalen:

- EQ-5D scores van de PARAMOUNT studie die geanalyseerd zijn op basis van een mixed regressiemodel.²² Deze waarden worden in het model toegekend op basis van de progressieve status en de schatting hoeveel behandelcycli (21 dagen) de patiënten verwijderd zijn van de dood. De volgende categorieën worden daarvoor gebruikt: minder dan 2 cycli voor sterfte, tussen 2 en 4 cycli voor sterfte, tussen 4 en 6 cycli voor sterfte en meer dan zes cycli voor sterfte. Deze utiliteiten zijn geschat op basis van de Nederlandse EQ-5D gewichten en zijn gebruikt in de base-case analyse. In tabel 9 staan de EQ-5D (dis)utiliteiten weergegeven. Bijvoorbeeld een progressievrije patiënt die tussen de 4 en 6 behandelcycli verwijderd is van de dood heeft in het model een utiliteit van 0,7513 ($0,4342+0,2515+0,0656$).
- De studie van Nafees et al. (2008), dit is een vignettenstudie onder 100 personen uit het algemene publiek in de UK, waarbij de deelnemers gezondheidstoestanden (gerelateerd aan non small cell longkanker) waardeerden op basis van een standard gamble interview.⁵ Data werden vervolgens geanalyseerd met gebruik van een mixed model analyse. De utiliteiten van Nafees et al. worden aan een patiënt toegekend op basis van de toestand waar deze zich in bevindt (stabiel, respons, progressie). In tabel 10 staan de utiliteiten van Nafees weergegeven. Een patiënt in de progressieve toestand krijgt dus bijvoorbeeld een utiliteit toegekend van 0,4734 ($0,6532$ minus $0,1798$). Deze waarden zijn gebruikt in een gevoeligheidsanalyse.

Tabel 9: Overzicht van de in het model gebruikte (dis)utiliteiten obv EQ-5D scores

Tijd voor sterfte	Coëfficiënt	SE
Intercept (reference categorie = <2 cycli)	0.434	0.0261
Tijd voor sterfte (>2<=4 cycli) coefficient	0.189	0.0241
Tijd voor sterfte (>4<=6 cycli) coefficient	0.252	0.0246
Tijd voor sterfte (>6 cycli) coefficient	0.294	0.0245
Progressie-vrij	0.066	0.0099

Tabel 10: Overzicht van de (dis)utiliteiten van Nafees et al.

Gezondheidstoestand	Utiliteit	SE
Intercept (reference categorie = stabiel)	0.6532	0.0222
Progressieve coëfficiënt	-0.1798	0.0217
Respons coëfficiënt	0.0193	0.0066

De disutiliteiten door bijwerkingen worden in het model gebaseerd op de studie van Nafees et al. (2008).⁵ Deze gegevens staan weergegeven in tabel 11.

Tabel 11: Nafees disutiliteiten voor bijwerkingen

Bijwerking	Disutiliteit	SE
Leukopenie*	-0.0897	0.0154
Thrombocytopenie	-0.0890	0.0154
Febriële neutropenie	-0.0900	0.0163
Anemie	-0.0730	0.0185
Infectie	-0.0900	0.0163
Asthenie/Vermoeidheid	-0.0735	0.0185
Misselijkheid/overgeven	-0.0480	0.0185
Neutropenie	-0.0897	0.0154
Acne-achtige aanval	-0.0325	0.0117

Kosten

Vanuit het maatschappelijk perspectief horen de directe kosten, binnen en buiten de gezondheidszorg, onderdeel te zijn van de analyse. Als sprake is van indirecte kosten buiten de gezondheidszorg dan dienen deze apart vermeld te worden.

De fabrikant heeft alleen directe medische kosten meegenomen in het model. Voor het berekenen van de kosten zijn data uit de volgende studies gebruikt: JMBD studie, PARAMOUNT studie, en de volgende Nederlandse studies: Tan et al. (2010),²³ Bouwmans et al. (2009)²⁴, Timmer-Bonte et al (2008)²⁵, Severens et al. (2004)²⁶, Polder et al. (2006)²⁷ en NZa tarieven²⁸. De kosten zijn uitgedrukt in euro's en gecorrigeerd voor inflatie voor het jaar 2013.

Medicatiekosten

Deze kosten bestaan uit materiaalkosten en toedieningskosten. Alle patiënten kregen inductiebehandeling dus die kosten zijn ook aan alle patiënten toebedeeld. Alle progressievrije patiënten die ook onderhoudsbehandeling kregen, kregen eerst vier cycli inductietherapie tot aan onderhoud. Patiënten die best ondersteunende zorg kregen na inductie kregen inductiebehandeling voor de mediane/gemiddelde behandelingsduur uit de studies, ongeacht progressie. In de base case analyse werd aangenomen dat verspilling van medicatie plaatsvindt. In een gevoeligheidsanalyse wordt de invloed op de resultaten onderzocht als van exacte doseringen (en geen verspilling) uitgegaan wordt.

In tabel 12 staan de medicatiekosten per eenheid weergegeven en in tabel 13 staat het medicatiegebruik zoals toegepast in de base case analyse aangegeven. De dosis per patiënt werd bepaald op basis van de lichaamsoppervlakte of lichaamsgewicht van een patiënt. Deze data zijn gebaseerd op de gegevens uit de JMBD studie. De toedieningskosten zijn gebaseerd op de kosten van een dagbehandeling zoals gerapporteerd door Tan et al. (2010).²³ Dit is een Nederlandse studie naar de eenheidskosten van zorggebruik in de oncologie. De toedieningskosten bedragen €122,71 per keer.

Een deel van de patiënten die onderhoudsbehandeling starten zullen na verloop van tijd toch stoppen ondanks hun progressievrije status, vanwege toxiciteit of een klinische beslissing. Ook zullen patiënten die onderhoudsbehandeling krijgen niet altijd alle geplande doseringen krijgen. De proportie progressievrije patiënten en patiënten die behandeld worden zijn gebaseerd op Kaplan-Meier data uit de PARAMOUNT studie. Om te corrigeren voor patiënten die niet alle geplande doseringen ontvingen werd een ratio (werkelijke cycli/geplande behandelcycli) toegepast op de patiënten die behandeld werden in elke cyclus (ratio=0,92). Vervolgens werd ook de ratio van patiënten die onderhoudsbehandeling krijgen van de progressievrije patiënten toegepast op de progressievrije patiënten in het model. De (onderhouds)behandelkosten worden vervolgens alleen toegepast op deze gecorrigeerde populatie.

Kosten ziekenhuisopnames

De kans op pre-en postprogressie ziekenhuisopnames zijn gebaseerd op de best ondersteunende zorgarm in de PARAMOUNT studie. Echter uit de PARAMOUNT data kunnen alleen de pre-progressie ziekenhuisopnames gehaald worden. De fabrikant geeft aan de kans op postprogressie opnames te baseren op klinisch advies. Onduidelijk is echter van wie dat advies afkomstig is.

De kosten per dag ziekenhuisopname (€539,39) zijn gebaseerd op de (Nederlandse) studie van Tan et al. (2010)²³ en betreffen een gewogen gemiddelde van de verhouding algemene ten opzichte van academische ziekenhuizen zoals meegenomen in de studie van Tan. De kansen op ziekenhuisopnames worden dus onderscheiden in pre-progressie (prob=0,0083 per week) en post-progressie (prob=0,0164). Het gemiddeld aantal dagen opname wordt geschat op 6,19.

Kosten behandeling bijwerkingen

De kosten van de behandeling van bijwerkingen werden verkregen uit diverse Nederlandse literatuurbronnen. Alle kosten werden met de consumer price index omgezet naar 2013 euro's. In tabel 14 staan de kosten inclusief bronnen weergegeven. Omdat SE in deze bronnen ontbreken, werd aangenomen dat dit 10% van de gemiddelde kosten betrof.

Overige kosten

Er zijn nog een aantal andere kosten die de fabrikant meeneemt in het model (tabel 15 en 16):

- Kosten voor terminale zorg worden eenmalig toegerekend in de cyclus waarin de patiënt sterft. De kosten hiervan zijn gebaseerd op de Nederlandse studie van Polder et al. (2006)²⁷ en staan weergegeven in tabel 14.
- Follow up zorgkosten: een bedrag voor alle levende patiënten en voor sommige patiënten ook nog CT scan kosten (een deel van de patiënten met kans op progressie), poliklinische bezoeken en radiotherapiekosten.
- Kosten tweedelijns behandeling: 67% van de patiënten dat progressie vertoont tijdens onderhoudsbehandeling zal nog met tweedelijns chemotherapie behandeld worden: docetaxel (53%) of erlotonib (47%)(PARAMOUNT data). Patiënten die geen onderhoudsbehandeling krijgen (maar best ondersteunende zorg) krijgen ook geen tweedelijns behandeling.
- Best ondersteunende zorg kregen alle levende patiënten gedurende de hele modelperiode. In het dossier geeft de aanvrager een compleet overzicht van alle medicatie die vallen onder best ondersteunende zorg inclusief een verdeling naar proporties (gebaseerd op PARAMOUNT data).

Tabel 12: Medicatiekosten

Medicijn	Methode van toediening	Eenheidgrootte (mg)	Eenheden per verpakking	Prijs per eenheid
pemetrexed	IV	500	1	€ 1.368,53
pemetrexed	IV	100	1	€ 297,62
gemcitabine	IV	2000	1	€ 181,85
gemcitabine	IV	1500	1	€ 169,67
gemcitabine	IV	1000	1	€ 109,58
gemcitabine	IV	500	1	€ 54,79
gemcitabine	IV	200	1	€ 10,00
cisplatine	IV	10	1	€ 4,66

Tabel 13: Inductiedosis, cyclusduur en gemiddeld aantal cycli

Vergelijking	Component	Dose	Hoeveelheid per cyclus	Cyclusduur (dagen)	Gemiddeld /mediane Cycli	Bron
cis+gem	gemcitabine	1250 mg/m ²	2	21	4,37	<i>Dose, Frequency & Cycle length - http://www.access.fda.gov/</i>
cisplatine		75 mg/m ²		2	<i>Mean/Median Cycles - Scagliotti et al 2008</i>	
cisplatine + pemetrexed	pemetrexed	500 mg/m ²	1	21	4,35	<i>Dose, Frequency & Cycle length - http://www.ema.europa.eu/</i>
cisplatine		75 mg/m ²	1		<i>Mean/Median Cycles - Scagliotti et al 2008</i>	
pemetrexed		500 mg/m ²	1	21	<i>EMA</i>	

Table 14: Kosten bijwerkingen

AEs - graad III/IV	Kosten	Kosten jaar	Kosten (na indexering)	Bron
Leukopenie	€ 1.121,00	2006	€ 1.286,10	Aanname: neutropenie, Bouwmans 2009 ²⁴
Trombocytopenie	€ 1.121,00	2006	€ 1.286,10	Bouwmans 2009 ²⁴
Neutropenie	€ 1.121,00	2006	€ 1.286,10	Bouwmans 2009 ²⁴
Febriele neutropenie	€ 3.290,00	2006	€ 3.774,55	Timmer-Bonte 2008 ²⁵
Anemie	€ 1.572,00	2006	€ 1.803,52	Bouwmans 2009 ²⁴
Infectie	€ 3.290,00	2006	€ 3.774,55	Aanname: gelijk aan febriele neutropenie
Vermoeidheid/Asthenie	€ 424,00	2003	€ 506,44	Severens 2004 ²⁷
Misselijkheid/overgeven	€ 1.433,00	2007	€ 1.618,15	Aanname: drie nachten ziekenhuisopname; Tan 2010 ²³
Acne-achtige aanval	€ 477,67	2007	€ 548,02	Aanname: een nacht ziekenhuisopname; Tan 2010 ²³

Tabel 15: Overige kosten

Beschrijving	Kosten	Kosten jaar	Kosten (na indexering)	Bron
Terminale zorg	€1.074,11	1999	€ 1.443,33	Polder 2006 ²⁷ (1999 kosten van € 18.669 verdeeld naar de laatste cyclus)
Follow up zorg	€209,33	2007	€ 236,38	Tan 2010 ²³

Radiotherapie delivery	€ 1.690,00	2014	€1.690,00	Nederlandse Zorgautoriteit (NZa) tarieven 2014. 15D868 ²⁸
Radiotherapie preparatie	€ 1.210,00	2014	€1.210,00	NZa tarieven 2014. 15D254 ²⁸
CT scan	€ 181,00	2014	€181,00	NZa tarieven 2014. Code 85042 ²⁸
Consultatie bezoek	€ 97,33	2007	€ 109,91	Tan 2010 ²³

Tabel 16: Aannames over hoeveelheid gebruik overige zorg

Beschrijving	Hoeveelheid	Bron
Terminale zorg	Enmalige kosten aan het eind van het leven	ERG report Pemetrexed for maintenance treatment of NSCLC, 2009 ²⁹
Follow up zorg	3 maandelijks klinische follow-up	Aanname
Aanvullende radiotherapie	Kans van 0,003 elke week	PARAMOUNT studie
Post discontinuation radiotherapie	Kans van 0,006 elke week	PARAMOUNT studie
CT scan	0,5 scans elke 3 weken	PARAMOUNT studie
Consultatie bezoek	Een keer per 3 weken	NZa Tarieven

Discussie inputgegevens

De effectiviteits- en utiliteitsgegevens in het model zijn gebaseerd op buitenlandse data. Het is niet duidelijk in hoeverre deze gegevens realistisch zijn voor de Nederlandse klinische praktijk en er hadden daarom Nederlandse klinische experts geconsulteerd moeten worden. Daarnaast is het niet duidelijk in hoeverre de patiënten uit de studies overeenkomen met de Nederlandse NSCLC patiënten. De kosten zijn niet volledig omdat er geen aandacht is besteed aan niet-medische en indirecte kosten waardoor de resultaten alleen vanuit een gezondheidszorg perspectief geïnterpreteerd kunnen worden. Vanuit het maatschappelijk perspectief horen de directe kosten, binnen en buiten de gezondheidszorg, onderdeel te zijn van de analyse. Als sprake is van indirecte kosten buiten de gezondheidszorg dan dienen deze apart vermeld te worden.

De patiëntenvereniging heeft aangegeven dat pemetrexed binnenkort uit patent gaat en het is te verwachten dat de prijzen van pemetrexed dan zullen dalen. Hiermee dient rekening te worden gehouden in de beoordeling van de kosteneffectiviteit. Het is echter nog onbekend hoeveel lager de prijs dan zal zijn.

2.5 Validatie en gevoeligheidsanalyses

Validatie

Uit de gegevens van de aanvrager is niet op te maken of er een validatie heeft plaatsgevonden van de aangenomen inputparameters door middel van expert consultaties, een technische validatie van het model en of de gegevens uit het model generaliseerbaar zijn naar de Nederlandse setting.

Gevoeligheidsanalyses

In een gevoeligheidsanalyse wordt nagegaan wat de impact is van variatie in de inputparameters op de resultaten en wordt de robuustheid van de resultaten vastgesteld. In geval van een modelstudie waaraan aannames ten grondslag liggen is per definitie sprake van onzekerheid en is het uitvoeren van gevoeligheidsanalyses een vereiste.

Univariate gevoeligheidsanalyses

De aanvrager heeft univariate gevoeligheidsanalyses uitgevoerd zoals blijkt uit de resultaten in tornado diagrammen. Een overzicht van de parameters die onderzocht zijn en bijbehorende parameterwaarden is niet gegeven.

Aannames zoals gedaan in het model zijn onderzocht in verschillende scenario-analyses. De scenario's die onderzocht zijn:

1. Verandering van de baseline parametrische functie naar Weibull voor algehele overleving en naar log-logistisch voor progressievrije overleving.
2. Verandering van de baseline risk parametrische functies naar log-logistische voor zowel algehele als progressievrije overleving.
3. Ongeschikte patiënten krijgen 50% van het inductie behandel-effect toebedeeld.
4. Ongeschikte patiënten krijgen 100% van het inductie behandel-effect toebedeeld.
5. Het gebruik van de gepoolde HR van de netwerk meta-analyse voor pemetrexed onderhoud.
6. Verandering van de utiliteiten van PARAMOUNT EQ-5D naar Nafees et al. 2008
7. Gebruik van een 5 jaars tijdshorizon
8. Niet uitgaan van medicatieverspilling
9. In het geval van inductiebehandeling wordt het behandel-effect op 0 gezet na 32 maanden (JMDB follow up periode) en bij onderhoudsbehandeling na 34 maanden (PARAMOUNT 2012 datalock follow up periode).
10. Disconteringspercentage voor kosten en effecten naar 0%.

Probabilistische gevoeligheidsanalyses

De fabrikant heeft van elke vergelijking een probabilistische gevoeligheidsanalyse uitgevoerd en geeft in het dossier een helder overzicht van de parameters, bijbehorende verdelingen en waarden. Tabel 17 geeft de parameters weer die opgenomen zijn in de probabilistische gevoeligheidsanalyse en de bijbehorende kansverdelingen.

Tabel 17 PSA parameters

Parameter	Verdeling	Shape	Scale
Weibull voor ongeschikte PFS	Multivariate Normale verdeling	0.954	1.165
Weibull voor geschikte PFS	Multivariate Normale verdeling	0.906	1.574
Weibull voor ongeschikte OS	Multivariate Normale verdeling	0.995	2.038
Weibull voor geschikte OS	Multivariate Normale verdeling	0.723	2.619
Exponential voor ongeschikte PFS	Multivariate Normale verdeling	1.000	1.147
Exponential voor geschikte PFS	Multivariate Normale verdeling	1.000	1.544
Exponential voor ongeschikte OS	Multivariate Normale verdeling	1.000	2.037
Exponential voor geschikte OS	Multivariate Normale verdeling	1.000	2.645
Log-normal voor ongeschikte PFS	Multivariate Normale verdeling	0.990	0.688
Log-normal voor geschikte PFS	Multivariate Normale verdeling	1.145	1.090
Log-normal voor ongeschikte OS	Multivariate Normale verdeling	1.247	1.514
Log-normal voor geschikte OS	Multivariate Normale verdeling	1.018	2.282
Log-logistic voor ongeschikte PFS	Multivariate Normale verdeling	0.526	0.692
Log-logistic voor geschikte PFS	Multivariate Normale verdeling	0.583	1.172
Log-logistic voor ongeschikte OS	Multivariate Normale verdeling	0.682	1.557
Log-logistic voor geschikte OS	Multivariate Normale verdeling	0.542	2.296
<i>MTC HR/OR</i>		1000 MCMC posterior simulaties†	
Cis+Pem HR PFS	1000 MCMC posterior simulaties†	0.899	0.001
Cis+Pem HR OS	1000 MCMC posterior simulaties†	0.813	0.001
Cis+Pem Respons	1000 MCMC posterior simulaties†	1.413	0.002
Pemetrexed onderhoud HR PFS	1000 MCMC posterior simulaties†	0.550	0.000
Pemetrexed onderhoud HR OS	1000 MCMC posterior simulaties†	0.745	0.001
JMEN HR	Log-normale verdeling	0.600	0.097*
PARAMOUNT HR	Log-normale verdeling	0.470	0.123*
JMDB respons vs. stabiel HR	Log-normale verdeling	0.642	0.091*
Odds van respons	Bèta verdeling	0.282	0.018
Proportie van patiënten progressievrij die ongeschikt zijn	Bèta verdeling	N ongeschikt/N PFS	N in PFS - N ongeschikt
Utiliteiten - Nafees	Log-normale verdeling	Health state-specifiek, afkomstig van Nafees 2008	Health state-specifiek, afkomstig van Nafees 2008
Utiliteiten - bijwerkingen	Log-normale verdeling	Event-specifiek, afkomstig van Nafees 2008	Event-specifiek, afkomstig van Nafees 2008
Utiliteiten - EQ-5D	Multivariate Normale verdeling	Health state-specifiek, afkomstig van PARAMOUNT studie	Health state-specifiek, afkomstig van PARAMOUNT studie
Kans op ziekenhuisopname	Normale verdeling	Aantal opnames/aantal cycli	aantal cycli- aantal opnames

<i>Duur van ziekenhuisopname</i>			
Constant	Multivariate Normale verdeling	1.823	0.100
Alpha	Multivariate Normale verdeling	-0.172	0.211
Proportie ziekenhuisopnames pre-progressie	Bèta verdeling	Eerste opname/Totaal	Tweede opname
Proportie van progressieve patiënten die systemische therapie krijgen	Bèta verdeling	0.67	0.03
<i>Tijd op systemische therapie</i>			
Docetaxel	Normale verdeling	77	Aanname 10% van gemiddelde
Erlotinib	Normale verdeling	106	Aanname 10% van gemiddelde
Discontinuerings hazard – PARAMOUNT PFS & discontinuering	Gamma	Cycle-specifiek, afkomstig van PARAMOUNT studie	Cycle-specifiek, afkomstig van PARAMOUNT studiel
Tiid op behandeling hazard – PARAMOUNT data	Log-normaal	179.709	10.389
Aantal ontvangen cycli – PARAMOUNT data	Log-normaal	7.863	0.438
<i>Gemiddeld/Mediaan aantal dagen van inductie behandeling</i>			
Cisplatine + Gemcitabine 1250	Normale verdeling	4.37	1.09
Cisplatine + Pemetrexed	Normale verdeling	4.35	1.09
Aantal bijwerkingen	Bèta verdeling	Aantal/studie sample size	Studie sample size-aantal

Conclusie validatie en gevoeligheidsanalyses:

De aanvrager heeft een groot aantal modelaannames getoetst aan de hand van verschillende scenario-analyses. Verder is de robuustheid van het model onderzocht door middel van probabilistische gevoeligheidsanalyses.

2.6

Gepast gebruik

Er zijn twee uitkomstenonderzoeken uitgevoerd, de FRAME studie door de fabrikant (zie bijlage 1) en een observationeel onderzoek uitgevoerd door ErasmusMC (zie bijlage 2). In de FRAME studie ontbreken echter teveel gegevens om een uitspraak te kunnen doen over gepast gebruik van pemetrexed in de Nederlandse dagelijkse praktijk. Uit de ErasmusMC studie lijkt de conclusie getrokken te kunnen worden dat pemetrexed in de Nederlandse dagelijkse praktijk wordt ingezet zoals aanbevolen in de 1B tekst. Het is echter onzeker of de resultaten van de drie onderzochte Nederlandse ziekenhuizen generaliseerbaar zijn naar de totale groep patiënten in Nederland die behandeld worden met pemetrexed.

3 Resultaten Farmaco-Economische evaluatie

Zoals in het methoden hoofdstuk al aangegeven zijn er vier verschillende vergelijkingen gedaan afhankelijk van type inductiebehandeling en geschiktheid voor onderhoudsbehandeling. In dit resultatenhoofdstuk zullen in de eerste paragraaf de deterministische resultaten gepresenteerd worden. In de volgende paragrafen zullen de resultaten van de univariate gevoeligheidsanalyses getoond worden. In de laatste paragraaf worden de resultaten van de probabilistische gevoeligheidsanalyse gepresenteerd. Het gaat dan zoals eerder aangegeven om de volgende vier vergelijkingen van eerstelijnsbehandeling met cisplatine+pemetrexed (inclusief of exclusief onderhoudsbehandeling):

	Interventie		Vergelijkende behandeling	
	Inductie	Onderhoud	Inductie	Onderhoud
Vergelijking 1	cisplatine+pemetrexed	BSC	cisplatine+gemcitabine	BSC
Vergelijking 2	cisplatine+pemetrexed	pemetrexed	cisplatine+pemetrexed	BSC
Vergelijking 3	cisplatine+pemetrexed	pemetrexed	cisplatine+gemcitabine	pemetrexed
Vergelijking 4	cisplatine+pemetrexed	pemetrexed	cisplatine+gemcitabine	BSC

3.1 Deterministische resultaten

Wanneer meerdere strategieën worden vergeleken moeten de verschillende strategieën eerst geordend worden naar toenemende effectiviteit (zie tabel 18a). Daarnaast worden ook de kosten en de ICERs in die volgorde gepresenteerd. In tabel 18a wordt geïllustreerd waarom de strategie cis+gem+pem uit de presentatie van resultaten verwijderd moet worden. Uit tabel 18a valt op te maken dat de ICER van cis+gem+pem veel hoger is dan de ICER van de daaropvolgende nog effectievere behandeling cis+pem+pem. Dit betekent dat cis+gem+pem 'extendedly dominated' wordt door de vergelijking cisplatine+pemetrexed als inductie met pemetrexed onderhoudsbehandeling. Dit wordt ook duidelijk uit de grafiek zoals weergegeven in figuur 2. Daarom moet de strategie cis+gem+pem verwijderd worden uit de presentatie van resultaten en zijn eigenlijk alleen vergelijking 1 (cis+pem+BSC versus cis+gem+BSC) en vergelijking 2 (cis+pem+pem versus cis+pem+BSC) relevant.

Tabel 18a: Illustratie van extended dominance van cis+pem+pem versus cis+gem+pem

	Aantal QALYs	Kosten (€)	Vershil in QALYs	Vershil in kosten (€)	ICER (€/QALY)
Cis+gem+BSC	0,76	14.899			
Cis+pem+BSC	0,89	27.534	0,13	12.635	92.948
Cis+gem+pem	0,92	34.998	0,03	7.464	248.800*
Cis+pem+pem	1,03	42.951	0,11	7.953	72.300

* Omdat deze ICER hoger is dan die van de daaropvolgende vergelijking wordt cis+gem+pem 'extendedly dominated' door cis+pem+pem.

Na verwijdering van cis+gem+pem, moeten de ICERs opnieuw worden berekend (zie tabel 18b). In tabel 18b staan vervolgens de definitieve deterministische kosteneffectiviteitsresultaten op basis van deze herberekening gepresenteerd.

Tabel 18b: Deterministische kosteneffectiviteitsresultaten

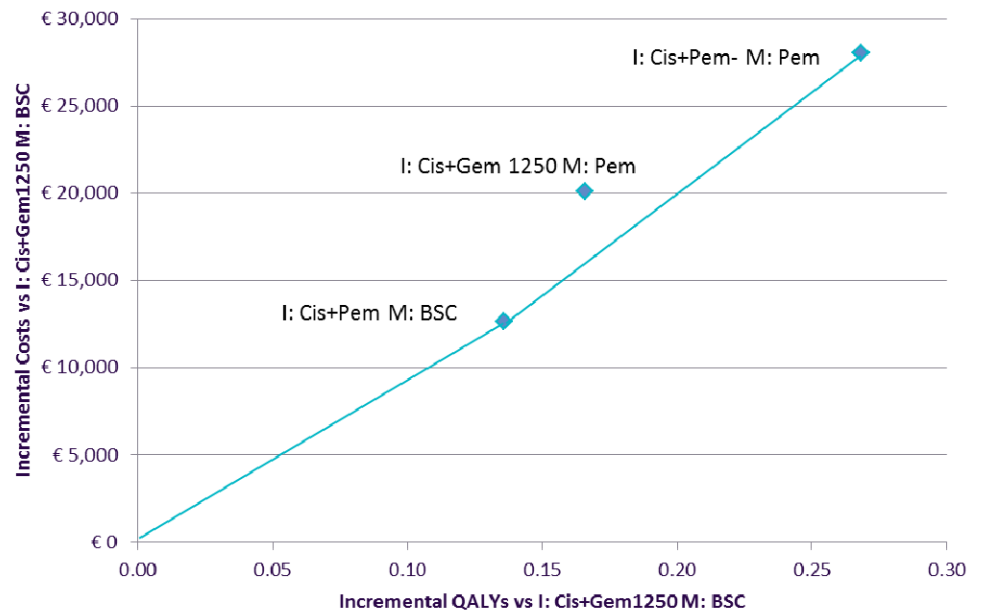
	Aantal QALYs	Kosten (€)	Vershil in QALYs	Vershil in kosten (€)	ICER (€/QALY)
cis+gem+BSC	0,76	14.899			
cis+pem+BSC	0,89	27.534	0,13	12.635	92.948
cis+pem+pem	1,03	42.951	0,14	15.417	116.575

Vergelijking 1 betreft de vergelijking tussen cisplatine+pemetrexed als inductie en best ondersteunende zorg bij progressie (of een andere reden om inductie te stoppen) versus cisplatine+gemcitabine als inductie en daarna ook best ondersteunende zorg. Dit is dus eigenlijk een vergelijking die alleen kijkt naar de kosteneffectiviteit van cisplatine+pemetrexed als eerstelijnsindicatie (dus exclusief de onderhoudsindicatie) bij patiënten die ongeschikt zijn voor onderhoudsbehandeling. Hierbij is het gemiddeld aantal behandelcycli van de JMBD studie aangehouden (dat is dus meer dan het aanbevolen maximum van 4 cycli). Deze vergelijking presenteert de herbeoordeling van de T=0 analyse (resultaat T=0: €145.014/QALY voor histologiotype adenomacarcinoom). Zoals te verwachten uit de conclusies uit het farmacotherapeutisch rapport (therapeutische gelijke waarde pemetrexed 1e lijnsbehandeling) zijn de effectverschillen bescheiden. De kosten per patiënt van pemetrexed zijn echter hoger, waardoor een ICER resulteert van circa €93.000 per gewonnen QALY.

Vergelijking 2 betreft de vergelijking tussen pemetrexed+cisplatine als inductiebehandeling en bij geschiktheid voor onderhoudsbehandeling pemetrexed monotherapie als onderhoud versus pemetrexed+ciplatine als inductie en daarna best ondersteunende zorg.

Ook bij deze vergelijking is er een bescheiden verschil in effect, van 0,14 meer QALYs van pemetrexed onderhoud versus BSC na pemetrexed inductie. De medische kosten per patiënt van pemetrexed monotherapie na pemetrexed inductie zijn circa €15.000 hoger, waardoor een ICER resulteert van circa €116.000 per gewonnen QALY.

Cost effectiveness plane

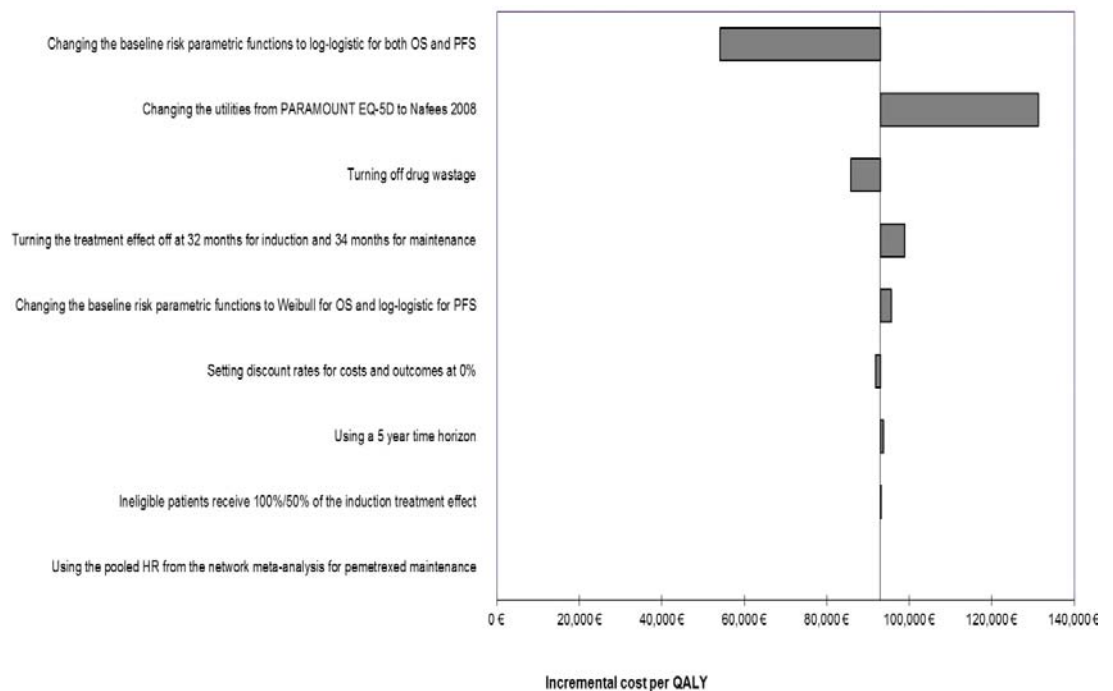


Figuur 2: CE plane: illustratie van de gemiddelde ICERs en extended dominance

3.2 Resultaten univariate gevoeligheidsanalyses

De resultaten van de univariate gevoeligheidsanalyses zijn door de fabrikant weergegeven in tornadodiagrammen. In figuur 3 staat het diagram voor de eerste vergelijking. Twee scenario's blijken van grote invloed op de deterministische ICER: Verandering van de baseline parametrische functie naar log logistisch en het gebruik van de utiliteiten uit de studie van Nafees et al. (2008). In de base case analyse is nu voor de OS en PFS verdeling gebruik gemaakt van de empirische data met aanvulling van een Weibull functie in de staart. In een gevoeligheidsanalyse is gekeken naar de invloed als een log logistische verdeling gebruikt zou worden en de ICER valt dan circa 42% lager uit. Dit resultaat is logisch, want uit de log logistische verdeling valt op te maken dat de PFS en OS in dat geval overschat worden, wat dus resulteert in een lagere ICER.

In de base case analyse is gebruik gemaakt van de EQ-5D scores uit de PARAMOUNT studie en in de gevoeligheidsanalyse wordt bekeken wat de invloed is van gebruik van andere utiliteiten (uit Nafees et al. 2008). De ICER bleek met circa 41% toe te nemen naar ongeveer €135.000 per QALY.



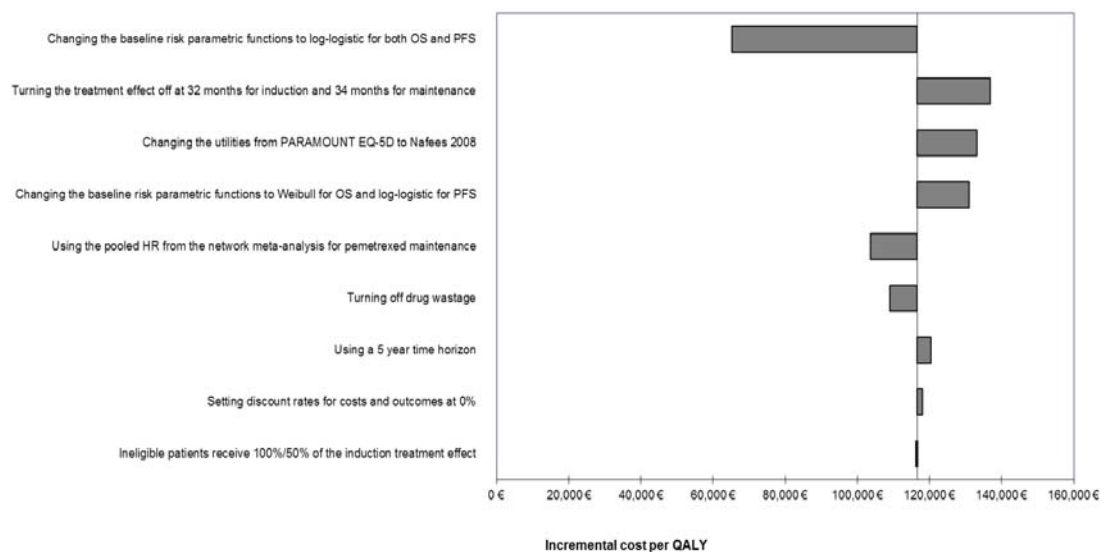
Figuur 3: Tornado diagram vergelijking 1: I: pem+cis M: BSC versus I: gem+cis M: BSC

Uit de univariate gevoeligheidsanalyses blijken een aantal aannames van invloed op de hoogte van de deterministische ICER (zie tornadodiagram in figuur 4). Ook bij deze vergelijking is verandering van de baseline parametrische functie naar een log logistische verdeling van grote invloed op de hoogte van de ICER, die verlaagt met circa 44% naar circa €65.000 per QALY. Zoals eerder gesteld, is dit een logisch vervolg uit het feit dat de log logistische verdeling een overschatting geeft van de PFS en OS. Als daarentegen voor OS de Weibull functie wordt gebruikt en voor PFS de log logistische verdeling dan neemt de ICER toe met 12%, omdat de log

logistische verdeling de pre progressie tijd overschat gepaard gaande met hogere kosten dan in de post progressie periode.

Als de behandelresultaten van inductie en onderhoudsbehandeling worden verondersteld maar tot 32 en 34 maanden respectievelijk stand te houden (zoals maximale follow up van de studies) dan stijgt de ICER met circa 17% naar ongeveer €140.000 per QALY. De effecten nemen immers af terwijl de kosten gelijk blijven. Verder stijgt ook bij deze vergelijking de ICER als gebruik wordt gemaakt van de (lagere) utiliteiten van Nafees et al.

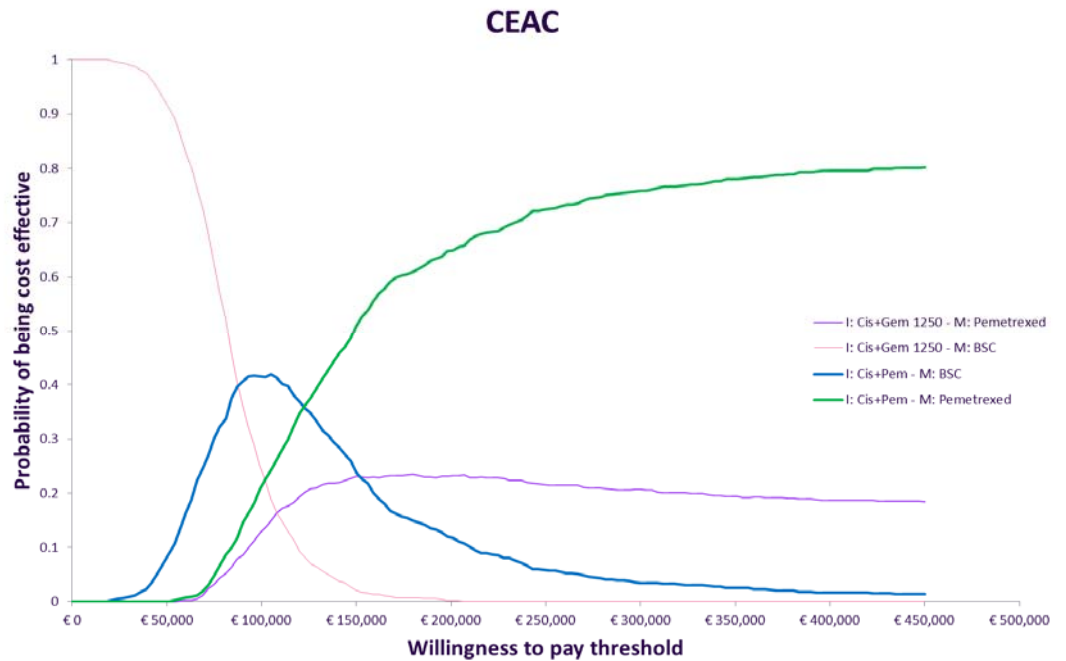
Een laatste factor die van invloed is op de ICER, is het gebruik van de gepoolde HR uit de door de aanvrager uitgevoerde netwerk meta-analyse. In die meta-analyse wordt ook het effect van pemetrexed onderhoudsbehandeling meegenomen van patiënten die gemcitabine als inductie hebben gehad (JMEN studie).



Figuur 4: Tornado diagram vergelijking 2: I:pem+cis M:pem versus I: pem+cis M: BSC

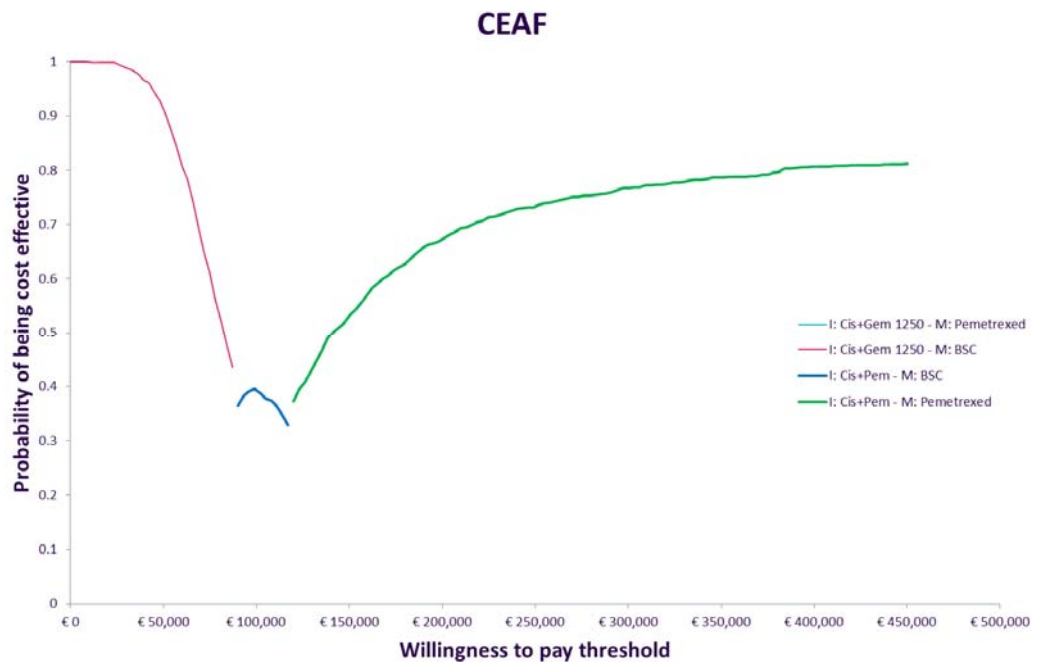
3.3 Resultaten probabilistische gevoeligheidsanalyses

In figuur 5 worden de cost-effectiveness acceptability curves van de vier verschillende behandelopties gepresenteerd. Hieruit kan afgeleid worden wat per referentiewaarde per behandeloptie de kans is dat deze de kosteneffectieve behandeloptie is. Als er bijvoorbeeld een referentiewaarde van €80.000 per QALY wordt aangenomen is de kans dat de betreffende behandeloptie kosteneffectief is als volgt: circa 35% voor cis+gem+BSC, circa 40% voor cis+pem+BSC, circa 15% voor cis+pem+pem en circa 10% kans voor cis+gem+pem. De kans dat een van de pemetrexed bevattende interventies dus kosteneffectief is bij betreffende referentiewaarde bevindt zich tussen de 10% en 40%.



Figuur 1: CEAC met alle behandelopties

In figuur 6 wordt de cost-effectiveness frontier (CEAF) gepresenteerd die resulteert uit de curves uit figuur 5. De CEAF presenteert de kans dat de geselecteerde behandeloptie op basis van de verwachte waarden kosteneffectief is.



Figuur 6: Cost-effectiveness acceptability frontier (CEAF) met alle behandelopties

4 Discussie en conclusie

In dit rapport wordt de kosteneffectiviteit beschreven van verschillende mogelijke behandelsequenties met pemetrexed+cisplatine als inductiebehandeling en/of pemetrexed monotherapie als onderhoudsbehandeling bij patiënten met niet-plaveiselcel NSCLC. In 2009 heeft de initiële beoordeling plaatsgevonden van pemetrexed+cisplatine als eerstelijnsbehandeling (tot een maximum van 6 behandelcycli). Er is toen door de Commissie Farmaceutische Hulp een therapeutische meerwaarde vastgesteld ten opzichte van gemcitabine+cisplatine op basis van de JMBD studie. Inmiddels is het behandelregime met pemetrexed bij deze patiënten veranderd omdat sinds 2011 pemetrexed als monotherapie geregistreerd is als onderhoudsbehandeling. Tegenwoordig worden patiënten nog tot een maximum van 4 behandelcycli behandeld met cisplatine+pemetrexed om vervolgens bij geen progressie te switchen naar pemetrexed monotherapie. Voor de kosteneffectiviteitsanalyse betekent dit dat het FE-model van T=0 dat gebaseerd was op alleen pemetrexed+cisplatine als eerstelijnsbehandeling (tot een maximum van 6 cycli) in de huidige situatie niet meer actueel is. De fabrikant heeft daarom een nieuw, zogenaamd sequentieel model ingediend, waarmee de kosteneffectiviteit van zowel pemetrexed+cisplatine als pemetrexed monotherapie of een combinatie van beiden onderzocht kan worden.

Met het sequentiële model dat door de fabrikant is gemaakt en aangeleverd kan een FE-analyse worden uitgevoerd waarin alle kosten en effecten van zowel pemetrexed inductie als onderhoudsbehandeling en alle relevante vergelijkende behandelsequenties kunnen worden meegenomen. In tegenstelling tot de twee eerder ingediende modellen, resulteert dit in een completer beeld van de kosteneffectiviteit van inzet van pemetrexed in de klinische praktijk.

Zorginstituut Nederland concludeert, na advisering door de Wetenschappelijke Adviesraad dat de kosteneffectiviteitsanalyse van pemetrexed bij de behandeling van niet-plaveiselcel NSCLC van voldoende methodologische kwaliteit is om een uitspraak te kunnen doen over de kosteneffectiviteit. Het Zorginstituut acht dat bij een voor niet-plaveiselcel NSCLC relevante referentiewaarde van €80.000/QALY de kans dat hier sprake is van een kosteneffectieve interventie tussen de 10% en 40% ligt, afhankelijk van de onderzochte behandelsequentie (inductie en/of onderhoudsbehandeling). Als pemetrexed binnenkort uit patent gaat en er generieke middelen op de markt komen, kan dit tot een gunstigere kosteneffectiviteit leiden. Het is echter nog onbekend hoeveel lager de prijs dan wordt.

De inhoudelijke bespreking is afgerond in de Wetenschappelijke Adviesraad vergadering van 24 augustus 2015

5 Literatuur

- ¹College voor Zorgverzekeringen. Vraagstelling Doelmatigheidstoets pemetrexed (Alimta®) in combinatie met cisplatine bij de indicatie lokaal gevorderd of gemetastaseerd niet-kleincellig longcarcinoom. Beschikbaar via: <http://www.zorginstituutnederland.nl>.
- ²Ciuleanu T, Brodowicz T, Zielinski C, et al. Maintenance pemetrexed plus best supportive care versus placebo plus best supportive care for non-small-cell lung cancer: a randomised, double-blind, phase 3 study. *Lancet* 2009; 374: 1432-40.
- ³Paz-Ares L, de Marinis F, Dediu M, et al. Maintenance therapy with pemetrexed plus best supportive care versus placebo plus best supportive care after induction therapy with pemetrexed plus cisplatin for advanced non-squamous non-small-cell lung cancer (PARAMOUNT): a double-blind, phase 3, randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2012; 13: 247-55.
- ⁴Scagliotti G, 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. *Journal of Clinical Oncology* 2008; 26(21):3543-3521.
- ⁵Nafees B, Stafford M, Gavriel S, Bhalla S, Watkins J. Health state utilities for non small cell lung cancer. *Health Qual Life Outcomes* 2008; 6:84.
- ⁶Williams MD, Sandler AB. The epidemiology of lung cancer. *Cancer Treat Res* 2001; 105: 31-52.
- ⁷Goldstraw P, Ball D, Jett JR, et al. Non-small-cell lung cancer. *Lancet* 2011; 378: 1727-40.
- ⁸IKNL. Cijfers over kanker. 2012. Geraadpleegd in juli 2012 via www.cijfersoverkanker.nl
- ⁹Landelijke werkgroep longtumoren. Niet-kleincellig longcarcinoom. Landelijke richtlijn, versie 2.0. Utrecht, 2011. Beschikbaar via: www.oncoline.nl.
- ¹⁰World Health Organization. WHO methods and data sources for country - level causes of death 2000 - 2012. Beschikbaar via: http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/GlobalCOD_method_2000_2012.pdf?ua=1.
- ¹¹Ganguli A, Wiegand P, Gao X, et al. The impact of second-line agents on patients' health-related quality of life in the treatment for non-small cell lung cancer: a systematic review. *Qual Life Res* 2013;22:1015-26.
- ¹²Saad ED, Adamowicz K, Katz A, et al. Assessment of quality of life in advanced non-small-cell lung cancer: an overview of recent randomized trials. *Cancer Treatm Rev* 2012;38:807-14.
- ¹³Sturza J. A review and meta-analysis of utility values for lung cancer. *Med Decis Making* 2010;30:685-93.
- ¹⁴National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) R. Erlotinib for the first line treatment of EGFR-TK mutation positive non-small-cell lung cancer STA manufacturer's submission. <http://guidance.nice.org.uk/10/November/2011>
- ¹⁵Review utiliteitswaarden fabrikant
- ¹⁶Eli Lilly Network meta-analysis first line therapy, 2012.
- ¹⁷Eli Lilly Network meta-analysis maintenance, 2012.
- ¹⁸Scagliotti GV, Park K, Patil S, et al. Survival without toxicity for cisplatin plus pemetrexed versus cisplatin plus gemcitabine in chemo-naïve patients with advanced non-small cell lung cancer: a risk-benefit analysis of a large phase III study. *Eur J Cancer* 2009; 45: 2298-303.
- ¹⁹Belani CP, Brodowicz T, Ciuleanu TE, et al. Quality of life in patients with advanced non-small-cell lung cancer given maintenance treatment with pemetrexed versus placebo (H3E-MC-JMEN): results from a randomised, double-blind, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2012; 13: 292-9.
- ²⁰Gridelli C, de Marinis F, Pujol JL, et al. Safety, resource use, and quality of life in paramount: a phase III study of maintenance pemetrexed versus placebo after induction pemetrexed plus cisplatin for advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2012; 7: 1713-21.
- ²¹Paz-Ares LG, de Marinis F, Dediu M, et al. PARAMOUNT: Final overall survival results of the phase III study of maintenance pemetrexed versus placebo immediately after induction treatment with pemetrexed plus cisplatin for advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2013; 31: 2895-902.
- ²²Griffiths A, Paracha N. A cost-effectiveness analysis of pemetrexed plus BSC for the maintenance treatment of NSCLC. 2012.
- ²³Tan S, van Gils C, Franken M, Hakkaart-van Roijen L. The unit costs of inpatient hospital days, outpatient visit, and daycare treatments in the fields of oncology and hematology. *Value in Health* 13[6], 712-719. 2010.
- ²⁴Bouwman C, Janssen J, Huijgens P, Uyl-de GC. Costs of haematological adverse events in chronic myeloid leukaemia patients: a retrospective cost analysis of the treatment of anaemia,

neutropenia and thrombocytopenia in patients with chronic myeloid leukaemia. *J Med Econ* 2009; 12(2):164-169.

²⁵ Timmer-Bonte J, Adang E, Termeer, Severens J, Tjan-Heijnen V. Modeling the cost effectiveness of secondary febrile neutropenia prophylaxis during standard-dose chemotherapy. *J Clin Oncol* 26[2], 290-296. 2008.

²⁶ Severens JL, Prins JB, van der Wilt GJ, van der Meer JW, Bleijenberg G. Cost-effectiveness of cognitive behaviour therapy for patients with chronic fatigue syndrome. *QJM* 2004; 97(3):153-161.

²⁷ Polder JJ, Barendregt JJ, van OH. Health care costs in the last year of life--the Dutch experience. *Soc Sci Med* 2006; 63(7):1720-1731.

²⁸ Nederlandse Zorgautoriteit. Available from: URL:<http://dbc-zorgproducten-tarieven.nza.nl/nzaZpTarief/ZoekfunctieDot.aspx>

²⁹ NICE appraisal TA124 Pemetrexed ERG report - <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/11715/35188/35188.pdf>. Available from: URL:<http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/11715/35188/35188.pdf>

Appendix 1: samenvatting uitkomstenonderzoek (uitgevoerd door Eli Lilly)

1.1 Samenvatting van de afspraken die gemaakt zijn op T=0 m.b.t. het uitkomstenonderzoek

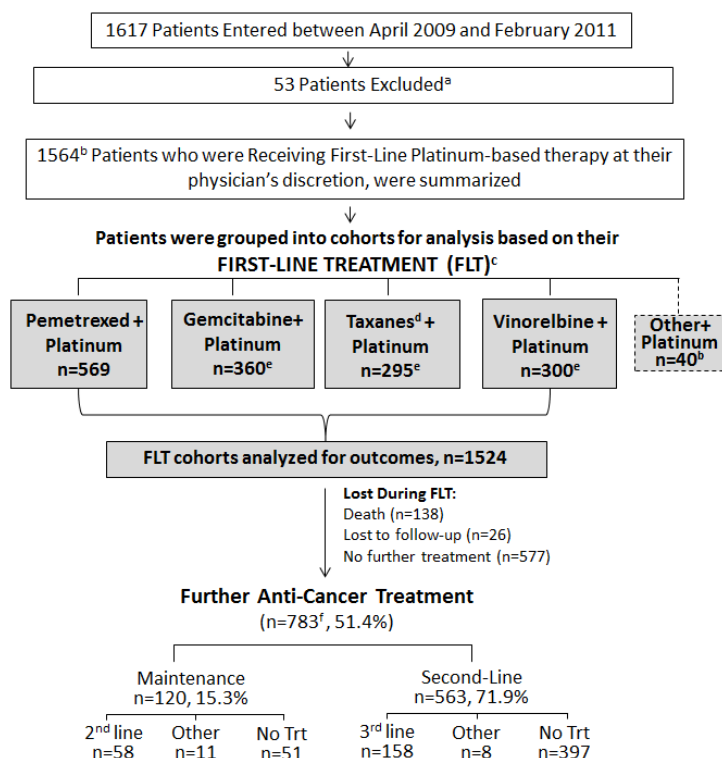
Voor de herbeoordeling van pemetrexed (Alimta®) zou de fabrikant een register opzetten bij de indicatie 'lokaal gevorderd of gemetastaseerd niet-kleincellig longcarcinoom (NSCLC), anders dan overwegend plaveiselcelhistologie'. Voor deze indicatie had de voormalige CFH een therapeutische meerwaarde vastgesteld op T=0. Ten tijde van de beoordeling in 2009 was het maximum aantal behandelcycli met pemetrexed 6. In 2011 werd het echter mogelijk om, na 4 cycli inductiebehandeling, een onderhoudsbehandeling met pemetrexed te geven.

Het uitkomstenonderzoek dat beschreven wordt, is gebaseerd op de vraagstelling doelmatigheidstoets zoals door de voormalige CFH is vastgesteld op T=0.¹ Het doel van het uitkomstenonderzoek was om gegevens te verzamelen op basis waarvan de doelmatigheid van pemetrexed, in combinatie met cisplatine, kan worden bepaald. Daarnaast kunnen de gegevens worden gebruikt om een uitspraak te doen over de doeltreffende toepassing van pemetrexed in de dagelijkse praktijk. Op T=0 was afgesproken dat de gegevens van patiënten met vergevorderd niet-kleincellig longcarcinoom (ongeacht het type histologie) zouden worden verzameld tussen 2009 en 2011 in observationeel en internationaal onderzoek (*FRAME*). De verwachting was dat 10 perifere Nederlandse centra zouden deelnemen aan de *FRAME* en dat de gegevens van 70 tot 100 Nederlandse patiënten zouden worden verzameld. De vergelijkende behandeling zou bestaan uit cisplatine in combinatie met gemcitabine of docetaxel of, bij een contra-indicatie voor cisplatine, uit carboplatine in combinatie met gemcitabine of docetaxel. Andere mogelijke behandelcombinaties waren: cisplatine in combinatie met vinorelbine of paclitaxel, carboplatine in combinatie met vinorelbine, en de combinaties carboplatine/paclitaxel/bevacizumab of cisplatine/gemcitabine/bevacizumab. Het maximum aantal behandelcycli voor pemetrexed en de vergelijkende behandeling(en) was 6. De follow-up was maximaal 18 maanden en de belangrijkste uitkomstmaten waren algehele overleving, progressievrije overleving, behandelkenmerken (o.a. duur en frequentie van behandeling) en zorggebruik (uitsluitend gericht op de direct medische kosten). De gegevens zouden worden verzameld via een case report form (CRF). Er zou verder een analyse plaats vinden voor elk van de afzonderlijke histologie typen: plaveiselcelcarcinoom, adenocarcinoom, grootcellig carcinoom en niet kleincellig longcarcinoom met onduidelijke histologie.

1.2 Opzet uitkomstenonderzoek

*FRAME*² is een internationale (11 landen) en observationele studie waarin volwassen patiënten werden geïncludeerd die in aanmerking kwamen voor eerstelijnsbehandeling van gevorderde of gemetastaseerde (stadium IIIB/IV) NSCLC. Hieronder staat het stroomschema van de patiënten (n =1617) die deelnamen aan de *FRAME* studie tussen april 2009 en februari 2011 (figuur 1). Resultaten over de effectiviteit van de eerstelijnsbehandeling (maximaal 6 cycli) zijn beschikbaar voor 1524 patiënten. Het vaakst werd pemetrexed+platinum (n=569) toegediend, gevolgd door gemcitabine+platinum (n=360), vinorelbine+platinum (n=300) en taxanen+platinum (n=295).

Figuur 1. Stroomschema *FRAME* studie.



^a Patiënten voldeden niet aan inclusiecriteria (n=51), hadden geen eerstelijnsbehandeling ontvangen (n=43), ontbrak het informed consent (n=5), en/of was er geen informatie over ziektestadium (n=2). ^b 40 patiënten waren geïncludeerd die een ander platina gebaseerde chemotherapie hadden gekregen: etoposide (n=33), topotecan (n=3), ifosfamide (n=2), irinotecan (n=1) of concomitant radiotherapie (n=1). ^c 8% van de patiënten in de studie kregen "targeted" geneesmiddelen". ^d Inclusief paclitaxel and docetaxel. ^e 3 patiënten werden geëxcludeerd, omdat het informed consent ontbrak (n=1) of vanwege de beslissing van de behandelend arts (n=2). ^f Andere vervolgbehandeling voor kanker (n= 100 patiënten (12.8%)).

De Nederlandse centra die deelnamen aan het onderzoek waren gelegen in Almelo, 's-Hertogenbosch, Breda en Heerlen. In totaal namen 90 Nederlandse patiënten met NSCLC die in aanmerking kwamen voor een eerstelijnsbehandeling deel aan het onderzoek (tabel 1). De verdeling van het type behandeling dat in Nederland werd gegeven wijkt af van die in de totale *FRAME* studie (tabel 1).

Tabel 1. Patiënten die in aanmerking kwamen voor een eerstelijnsbehandeling

	Pemetrexed + platinum	Gemcitabine + platinum	Taxanen + platinum	Vinorelbine + platinum	Totaal
<i>Nederlandse studiepopulatie</i>					90
in combinatie met cisplatine	34 (38%)	20 (22%)	0 (0%)	0 (0%)	
in combinatie met carboplatine	4 (4%)	17 (19%)	12 (13%)	0 (0%)	
<i>Totale FRAME studiepopulatie</i>					1576
in combinatie met cisplatine	384 (24%)	194 (12%)	77 (5%)	172 (11%)	
in combinatie met carboplatine	183 (12%)	167 (11%)	217 (14%)	129 (8%)	
in combinatie met oxaliplatine	2 (0%)	0 (0%)	2 (0%)	0 (0%)	

In de *FRAME* studie werden gegevens prospectief verzameld over de gunstige effecten (overleving en progressievrije overleving), ongunstige effecten en zorggebruik gedurende routinebezoeken. De keuze wanneer een routinebezoek plaatsvond werd overgelaten aan de behandelende arts. Er werden geen gegevens verzameld over kwaliteit van leven, productiviteitsverlies en directe niet-medische

kosten. De gegevens werden verzameld op de volgende 4 tijdstippen: t1=start van de eerstelijnsbehandeling; t2=einde van de eerstelijnsbehandeling; t3=alle additionele vervolgbehandelingen; t4=laatste bezoek (na 18 maanden tenzij één van de volgende gebeurtenissen eerder plaats vond: sterfte, lost to follow-up of het einde van de studieperiode).

1.3

Resultaten

Patiëntkenmerken

Van de patiënten die geïncludeerd zijn in de FRAME studie zijn de belangrijkste gegevens voor de start van de eerstelijnsbehandeling weergegeven in tabel 2. In totaal werden 1564 patiënten geïncludeerd in de analyses; 1130 van deze patiënten had niet-plaveiselcel NSCLC. Van de patiënten met niet-plaveiselcel NSCLC kregen 633 patiënten cisplatine en 497 patiënten carboplatine.

Tabel 2. Baseline karakteristieken van de patiënten die geïncludeerd zijn in de analyses Fout! Bladwijzer niet gedefinieerd.

	Pemetrexed	Gemcitabine	Taxanen	Vinorelbine
<i>NSCLC; platinum</i>	<i>(n=569)</i>	<i>(n=360)</i>	<i>(n=295)</i>	<i>(n=300)</i>
mediane leeftijd (range)	62 (33-86)	65 (38-84)	65 (37-87)	65 (34-83)
mannen	67%	78%	74%	71%
ECOG status 2-3	18%	11%	23%	15%
ziektestadium IV	86%	74%	75%	67%
histologie = niet-kleincellig	97%	56%	64%	53%
<i>Niet-plaveiselcel NSCLC; platinum</i>	<i>(n=553)</i>	<i>(n=201)</i>	<i>(n=189)</i>	<i>(n=160)</i>
mediane leeftijd (range)	62 (33-86)	66 (38-84)	64 (37-85)	63 (34-81)
mannen	66%	73%	70%	64%
ECOG status 2-3	18%	10%	22%	18%
ziektestadium IV	86%	81%	79%	69%
histologie = adenocarcinoma	86%	39%	47%	31%
<i>Niet-plaveiselcel NSCLC; cisplatine</i>	<i>(n=374)</i>	<i>(n=107)</i>	<i>(n=44)</i>	<i>(n=91)</i>
mediane leeftijd (range)	61 (33-86)	63 (38-79)	60 (37-76)	59 (38-81)
mannen	66%	73%	64%	63%
ECOG status 2-3	14%	6%	23%	13%
ziektestadium IV	87%	80%	77%	67%

Niet-plaveiselcel NSCLC; cisplatine = geregistreerde indicatie

De meerderheid van de patiënten in de FRAME studie waren mannen (72%), hadden ECOG performance status 0 of 1 (83%) en ziektestadium IV (77%). Patiënten met niet-plaveiselcelhistologie vormden de grootste groep (n=1130). Baselinewaarden waren niet goed verdeeld over de verschillende behandelcohorten (tabel 2). Zo verschilde bv. het type-histologie (adenocarcinoom vs. niet-adenocarcinoom) tussen de studie-armen. Fout! Bladwijzer niet gedefinieerd.

Dosering en duur van de behandeling

Het mediane aantal behandelcycli in de verschillende behandelcohorten was 4 (interquartile range: 3-5). Er zijn geen gegevens over de gemiddelde doseringen die zijn gegeven.

Klinische resultaten

De resultaten van de gunstige effecten zijn weergegeven in tabel 3.

Tabel 3. Gunstige effecten van pemetrexed + cisplatine en vergeleken behandelingen

	Pemetrexed	Gemcitabine	Taxanen	Vinorelbine
Algehele overleving in mnd (95% BI)				
<i>NSCLC; platinum</i>	10,7 (9,4-12,8)	10,0 (8,4-11,8)	9,1 (8,0-11,4)	10,7 (8,9-13,0)
<i>Niet-plaveiselcel NSCLC; platinum</i>	10,6 (9,4-12,0)	8,4 (7,0-10,6)	8,1 (7,4-10,1)	10,1 (8,0-13,4)
<i>Niet-plaveiselcel NSCLC; cisplatine</i>	11,6 (9,9-14,4)	8,4 (6,7-10,8)	9,6 (7,1-15,6)	9,9 (7,2-14,0)
Progressievrije overleving in mnd (95% BI)				
<i>NSCLC; platinum</i>	5,6 (5,1-6,3)	5,6 (4,6-6,6)	5,5 (4,0-6,5)	5,6 (4,7-6,9)
<i>Niet-plaveiselcel NSCLC; platinum</i>	5,6 (5,1-6,3)	5,3 (4,2-6,3)	4,3 (3,4-6,1)	5,3 (4,1-6,7)
<i>Niet-plaveiselcel NSCLC; cisplatine</i>	5,7 (5,1-6,7)	5,7 (4,2-7,0)	4,6 (2,6-6,9)	5,3 (3,5-7,5)

Niet-plaveiselcel NSCLC; cisplatine = geregistreerde indicatie

Er zijn geen resultaten van survivalanalyses (ongecorrigeerd of gecorrigeerd voor baselineverschillen). Verder zijn er geen gegevens m.b.t. het percentage patiënten dat een bijwerking meldde.

Zorggebruik en kosten tijdens de eerstelijnsbehandeling

Tabel 4. Zorggebruik tijdens de eerstelijnsbehandeling

	Pemetrexed + platinum (n=569)	Gemcitabine + platinum (n=360)	Taxanen + platinum (n=295)	Vinorelbine + platinum (n=300)	Totaal (n=15240)
Ziekenhuis opnames/bezoeken vooraf geplande bezoeken	325 (57,1%)	180 (50,0%)	159 (53,9%)	171 (57,0%)	835 (54,8%)
Niet-ziekenhuis bezoeken	230 (70,8%)	81 (45,0%)	106 (66,7%)	90 (52,6%)	507 (60,7%)
Pre-planned	258 (45,3%)	161 (44,7%)	139 (47,1%)	160 (53,3%)	718 (47,1%)
≥ 1 erythrocyten transfusie	214 (82,9%)	130 (80,7%)	112 (80,6%)	133 (83,1%)	589 (82,0%)
≥ 1 colony stimulating factors	91 (16,0%)	85 (23,6%)	43 (14,6%)	72 (24,0%)	291 (19,1%)
andere gelijktijdige behandeling	105 (18,5%)	65 (18,1%)	62 (21,0%)	64 (21,3%)	296 (19,4%)
anti-emeticum	551 (96,8%)	337 (93,6%)	281 (95,3%)	278 (92,7%)	1447 (95%)
steroiden	446 (80,9%)	267 (79,2%)	242 (86,1%)	226 (81,3%)	1181 (82%)
radiatie behandeling	348 (63,2%)	191 (56,7%)	152 (54,1%)	148 (53,2%)	839 (58,0%)
	145 (25,5%)	78 (21,7%)	94 (31,9%)	110 (36,7%)	427 (28,0%)

De kosten die geassocieerd waren met het zorggebruik zijn niet verzameld in de FRAME studie.

Vervolgbehandeling

Ongeveer de helft van de patiënten (n=783) kregen een vervolgbehandeling na de eerstelijnsbehandeling. De meeste patiënten (n=563) kregen een tweedelijnsbehandeling. Het vaakst werd erlotinib toegediend in de tweedelijns (12%); gevolgd door docetaxel (9%), pemetrexed (5%) en gemcitabine (2%). Verder kreeg 69 patiënten een onderhoudsbehandeling met een tweedelijnsmiddel of een ander middel.ⁱ

1.4

Discussie

Het uitkomstenonderzoek voldoet grotendeels aan de eisen zoals geformuleerd in de Vraagstelling Doelmatigheidstoets. Gegevens over kwaliteit van leven waren bv. niet geëist op T=0. Wel ontbreekt de analyse voor elk van de afzonderlijke histologie typen en gegevens over ongunstige effecten.

T.o.v. het fase III onderzoek³ werden in de observationele studie meer patiënten met pemetrexed + cisplatine behandeld die minder fit waren (18% vs 0% had ECOG performance status 2 en 3) en een verder gevorderde vorm van de ziekte hadden (86% vs. 76% had ziektestadium IV). Het mediane aantal behandelcycli was lager in de observationele studie dan in het fase III onderzoek (4 vs. 5). Opvallend genoeg lijkt bij de groep van patiënten met niet-plaveiselcel NSCLC de mediane progressievrije overlevingsduur echter iets langer in de observationele studie (pemetrexed + cisplatine = 5,7 maanden en gemcitabine + cisplatine = 5,7 maanden) dan in het fase III onderzoek (pemetrexed + cisplatine = 5,3 maanden en gemcitabine + cisplatine = 4,7 maanden).

In de FRAME studie lijkt de mediane overlevingsduur langer in het pemetrexed cohort t.o.v. het gemcitabine cohort. Dit kan mogelijk worden verklaard door verschillen in baseline. Zo bestond het pemetrexed cohort uit meer patiënten met een adenocarcinoom. Deze patiënten hebben mogelijk een langere overlevingsduur. ^{Fout! Bladwijzer niet gedefinieerd.} dan patiënten met andere histologie-

ⁱ In oktober 2011 werd door de EMA een handelsvergunning verleend voor de toepassing van pemetrexed als onderhoudsbehandeling.

typen. Door het ontbreken van de resultaten van de subgroep-analyse op basis van de afzonderlijke histologie typen (adenocarcinoom, grootcellig carcinoom en niet kleincellig longcarcinoom met onduidelijke histologie) is dit niet na te gaan. Verder is het niet mogelijk om de effectiviteit van de behandeling van pemetrexed in de dagelijkse praktijk te vergelijken met die van andere platina gebaseerde chemotherapie bij patiënten met niet-plaveiselcel NSCLC door het ontbreken van survivalanalyses.

In de 1B-tekst⁴ wordt de volgende dosering aanbevolen: 500 mg/m² op de eerste dag van elke 21-daagse cyclus (voor ieder histologie type). Gedurende de inductiefase dient het gecombineerd te worden met cisplatine. In de Nederlandse behandelrichtlijn⁵ wordt aanbevolen om patiënten met niet-plaveiselcel NSCLC (stadium IIIB/IV) bij voorkeur te behandelen met cisplatine en een derdegeneratie cytostaticum uitgezonderd gemcitabine. Er zijn geen aanwijzingen dat in de Nederlandse centra anders wordt behandeld dan voorgeschreven in de 1B-tekst of behandelrichtlijn. Hierbij dient wel de kanttekening te worden gemaakt dat de fabrikant beperkte gegevens heeft aangeleverd. Zo ontbreken bv. de gegevens over het mediane aantal en totale aantal behandelcycli en de dosis intensiteit. Verder ontbreken gegevens over de kosten die gepaard gaan met de medicatie en de toediening van de medicatie.

1.5 Conclusie

De opzet van het uitkomstenonderzoek voldoet grotendeels aan de eisen zoals geformuleerd in de Vraagstelling Doelmatigheidsonderzoek. Verder zijn de resultaten door de indiener van het vergoedingsdossier inzichtelijk weergegeven. Echter door het ontbreken van de survivalanalyses, is een goede vergelijking tussen de resultaten van het uitkomstenonderzoek en die van het fase III onderzoek niet mogelijk. Verder ontbreken te veel gegevens om een uitspraak te kunnen doen over het gepast gebruik van pemetrexed in de Nederlandse dagelijkse praktijk.

Literatuur

- 1 College voor zorgverzekeringen. Vraagstelling doelmatigheidstoets pemetrexed (Alimta®) in combinatie met cisplatine bij de indicatie lokaal gevorderd of gemetastaseerd niet-kleincellig longcarcinoom. Beschikbaar via: <http://www.zorginstituutnederland.nl>.
- 2 Schnabel PA, Smit E, Carpeño Jde C, et al. Influence of histology and biomarkers on first-line treatment of advanced non-small cell lung cancer in routine care setting: baseline results of an observational study (FRAME). *Lung Cancer* 2012; 78: 263-9.
- 3 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: 3543-51.
- 4 European Medicines Agency. 1B-tekst pemetrexed. Beschikbaar via www.ema.europa.eu.
- 5 Landelijke werkgroep longtumoren. Niet-kleincellig longcarcinoom. Landelijke richtlijn, versie 2.0. Utrecht, 2011. Beschikbaar via: www.oncoline.nl.

Appendix 2: samenvatting observationeel onderzoek (indiener = Erasmus MC)

2.1 Introductie

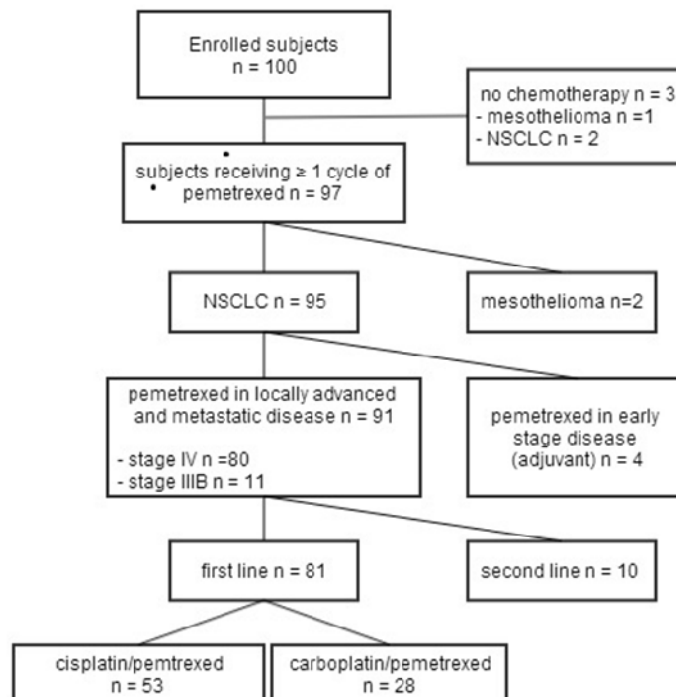
Naast het door de fabrikant uitgevoerde uitkomstenonderzoek, is er een observationeel onderzoek opgezet door onderzoekers van het Erasmus MC, het Amphia ziekenhuis en het Franciscus ziekenhuis. Dit onderzoek is mede mogelijk gemaakt door een subsidie van ZonMw. Het doel van het onderzoek was om op zoek te gaan naar (genetische) factoren die van belang zijn voor de gunstige en ongunstige effecten van pemetrexed (Alimta®). Dit aspect van het onderzoek blijft bij de bespreking hieronder overigens buiten beschouwing.

2.2 Opzet observationeel onderzoek

Aan dit observationeel onderzoek namen drie Nederlandse centra deel, namelijk het Erasmus MC in Rotterdam, het Amphia ziekenhuis in Breda en het Franciscus ziekenhuis in Roosendaal. Patiënten die in aanmerking kwamen voor behandeling met pemetrexed voor gevorderde of gemetastaseerde (stadium IIIB/IV) niet-kleincellige NSCLC of maligne mesotheliom mochten deelnemen aan het onderzoek.

De studie startte in oktober 2012 en de gegevens van circa 200 patiënten zouden verzameld worden. De in deze appendix gepresenteerde data zijn afkomstig van een interim-analyse van 100 patiënten die 13 studiebezoeken hadden afgerond of eerder met de behandeling waren gestopt vanwege sterfte, ziekteprogressie of bijwerkingen. Van de 100 patiënten was het merendeel (83%) behandeld in het Amphia ziekenhuis.

Figuur 1. Stroomschema van de Nederlandse observationele studie.



In totaal kregen 81 volwassen patiënten met niet-kleincellig NSCLC een eerstelijnsbehandeling met pemetrexed. Van deze 81 patiënten kregen 53 patiënten (65%) pemetrexed in combinatie met cisplatine en 28 patiënten (35%) pemetrexed in combinatie met carboplatine.

In de studie werden tijdens controlebezoeken gegevens prospectief verzameld over de gunstige effecten (overleving, progressievrije overleving en tumor respons volgens de RECIST criteria), ongunstige effecten (Common Toxicity Criteria for Adverse Events) en zorggebruik (alleen in het Amphia ziekenhuis). De maximale follow-up was 2 jaar. Tijdens de behandeling met pemetrexed vonden de controlebezoeken elke week plaats. Gedurende de behandelperiode werd de response op de behandeling elke 6 weken gemeten. Na de laatste behandelcyclus werd de response op de behandeling elke 6 tot 8 weken gemeten. Verder werden gegevens over kwaliteit van leven (EQ-5D, EORTC QLQ C-30 en EORTC QLQ-LC13) gemeten op baseline, 7-14 dagen na de tweede behandelcyclus en 3 weken na de 4^{de} behandelcyclus.

2.3

Resultaten

Patiëntkenmerken

Van de patiënten die geïncludeerd zijn in de analyse (n=81; zie figuur 1 en 2) van de observationele studie zijn de belangrijkste baselinegegevens voor de start van de eerstelijnsbehandeling weergegeven in tabel 1.

Tabel 1. Baseline karakteristieken van de patiënten die geïncludeerd zijn in de analyses

	(n=81)
gemiddelde leeftijd (jaren)	63 ± 9
mannen, n (%)	39 (48)
Kaukasisch, n (%)	75 (93)
WHO-PS, n (%)	
0	25 (31)
1	44 (54)
≥ 2	12 (15)
ziekestadium IV, n (%)	71 (88)
histologie = adenocarcinoom, n (%)	78 (96)
≥1 hersenmetastase, n (%)	14 (17)
kwaliteit van leven, index score	0,74 ± 0,26

De meerderheid van de patiënten hadden WHO-PS status 0 of 1 (86%), ziekestadium IV (88%) en een adenocarcinoom (96%).

Tabel 2. Baseline karakteristieken van de patiënten die geïncludeerd zijn in de analyses; uitgesplitst naar type platinum behandeling

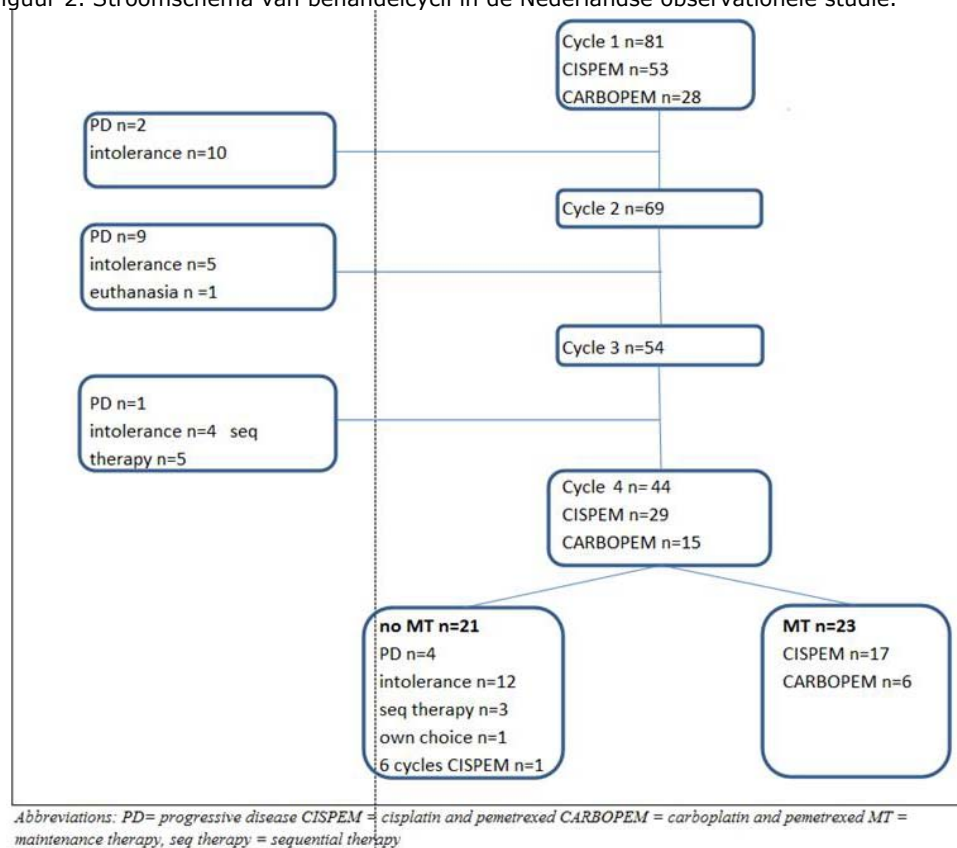
	Pemetrexed + cisplatine (n=53)	Pemetrexed + carboplatine (n=28)	p-waarde
gemiddelde leeftijd (jaren)	61 ± 8	67 ± 9	0,004
mannen, n (%)	22 (42)	17 (61)	0,16
Kaukasisch, n (%)	51 (96)	24 (86)	0,12
WHO-PS, n (%)			geen data
0	22 (42)	3 (11)	
1	25 (47)	19 (68)	
≥ 2	6 (11)	6 (21)	
ziekestadium IV, n (%)	45 (85)	26 (93)	0,50
histologie = adenocarcinoom, n (%)	50 (94)	28 (100)	0,51
≥1 hersenmetastase, n (%)	9 (17)	5 (18)	1,00

Patiënten die met pemetrexed en cisplatine werden behandeld waren jonger dan patiënten die met pemetrexed en carboplatine werden behandeld (tabel 2).

Dosering, duur en kosten van de behandeling

De gemiddelde follow-up duur was 281 ± 93 dagen. Het mediane aantal behandelcycli was 4 (interquartile range: 2-5). Eenentachtig patiënten kregen één behandelcyclus, 69 patiënten twee behandelcycli (85%), 54 patiënten drie behandelcycli (67%) en 44 patiënten vier behandelcycli (54%) (figuur 2). In totaal kregen 23 patiënten een onderhoudsbehandeling met pemetrexed (28%) (figuur 2). De aanbevolen dosering van pemetrexed bedraagt 500 mg/m^2 lichaamsoppervlak, toegediend op de eerste dag van elke 21-daagse cyclus. In de studie was het gemiddelde lichaamsoppervlak $1,8 \text{ m}^2$ en de gemiddelde dosering per toediening $901 \pm 91 \text{ mg}$.

Figuur 2. Stroomschema van behandelcycli in de Nederlandse observationele studie.



De prijs van pemetrexed is €29 per gebruikte unit van 10 mg. Op basis van deze prijs waren de gemiddelde kosten van pemetrexed per patiënt €10.451,60.

Klinische resultaten

De resultaten van de gunstige effecten zijn weergegeven in tabel 3.

Tabel 3. Gunstige effecten van pemetrexed + cisplatine en vergeleken behandelingen

	Pemetrexed + cisplatine	Pemetrexed + carboplatine	Gecorrigeerde ^a HR of RR (95% BI)
Algehele overleving in mnd (95% BI)	10,4 (2,0-18,7)	5,1 (3,6-6,6)	0,85 (0,38-1,94)
Progressievrije overleving in mnd (95% BI)	4,8 (3,5-6,0)	3,9 (1,9-6,0)	1,27 (0,52-3,11)
Complete of partiële respons	35,8%	28,6%	geen gegevens

^a Gecorrigeerd voor leeftijd, geslacht, aantal jaren gerookt, ziektestadium, WHO-score en gewichtverlies

Er was geen significant verschil in de overlevingsduur en progressievrije overlevingsduur tussen de twee cohorten na correctie voor verschillen in baseline variabelen.

De gemiddelde EQ-5D index score ± standaarddeviatie was 0,74 ± 0,26 op baseline (gegevens van 76 patiënten), 0,70 ± 0,28 na 2 behandelcycli (gegevens van 67 patiënten) en 0,69 ± 0,28 na 4 behandelcycli (gegevens van 40 patiënten).

Het aantal patiënten dat een ongunstig effect meldde is weergegeven in tabel 4.

Tabel 4. Ongunstige effecten die gemeld zijn tijdens het gebruik van pemetrexed

	pemetrexed + cisplatine (n=53)		pemetrexed + carboplatine (n=28)	
	graad 1-5	graad 3-4	graad 1-5	graad 3-4
Hematologische ongunstige effecten				
Neutropenie	51%	21%	79%	32%
Anemie	85%	6%	89%	14%
Leukopenie	58%	9%	86%	25%
Thrombocytopenie	42%	8%	61%	18%
Niet-hematologische ongunstige effecten				
sensorische neuropathie	30%	0%	29%	0%
Smaakstoornissen	38%	0%	32%	0%
Misselijkheid	72%	2%	53%	0%
Overgeven	40%	0%	21%	0%
Anorexia	66%	8%	71%	7%
Obstipatie	38%	0%	39%	0%
stomatitis / mucositis	40%	2%	54%	7%
Dyspepsie	21%	2%	32%	4%
Alopecia	30%	0%	25%	0%
huiduitslag	45%	0%	50%	0%
Vermoeidheid	87%	11%	93%	7%

* Hogere frequentie (p<0,05) t.o.v. andere studie-arm

De ongunstige effecten die gemeld werden in de studie komen overeen met het (bekende) bijwerkingenpatroon van pemetrexed.¹ Verder lijkt het er op dat patiënten die werden behandeld met pemetrexed + carboplatine vaker een hematologisch ongunstig effect melden dan patiënten die werden behandeld met pemetrexed + cisplatine.

Zorggebruik en kosten tijdens de eerstelijnsbehandeling

Tabel 5. Zorggebruik van de patiënten die behandeld werden in het Amphia ziekenhuis

	Pemetrexed + platinum (n=67)	Pemetrexed + cisplatine (n=43)	Pemetrexed + carboplatine (n=24)
niet geplande ziekenhuisopname tijdens de behandeling met pemetrexed gedurende de follow-up	49 (73%)	32 (74%)	17 (71%)
eerste hulp bezoeken tijdens de behandeling met pemetrexed gedurende de follow-up	21 (31%)	16 (37%)	5 (21%)
behandeling met radiatie	25 (37%)	15 (35%)	10 (42%)
behandeling met radiatie	24 (36%)	14 (33%)	10 (42%)
behandeling met radiatie	10 (15%)	7 (16%)	3 (13%)
behandeling met radiatie	22 (33%)	13 (30%)	9 (38%)
bloedproducten			
erythrocyten	13 (19%)	8 (19%)	5 (21%)
trombocyten	1 (1%)	0 (0%)	1 (4%)
andere gelijktijdige behandeling			
erythropoëtine stimulerende factoren	9 (13%)	6 (14%)	3 (13%)
denosumab	5 (7%)	2 (5%)	3 (13%)

De totale intramurale kosten per patiënt (incl. gebruik pemetrexed) bedroegen gedurende de follow-up €19.693,20 ± €11.990,00.

2.4 **Discussie**

T.o.v. het fase III onderzoek² werden in de observationale studie meer patiënten met een slechtere conditie en een verder gevorderde vorm van de ziekte behandeld met pemetrexed + cisplatine. De mediane overlevingsduur en progressievrije overlevingsduur bij de met pemetrexed + cisplatine behandelde patiënten lijkt iets korter in de observationele studie (10,4 en 4,8 maanden) dan in het fase III onderzoek (11,8 en 5,3 maanden).

In de 1B-tekst⁴ wordt de volgende dosering aanbevolen: 500 mg/m² op de eerste dag van elke 21-daagse cyclus (voor ieder histologie type). Gedurende de inductiefase dient het gecombineerd te worden met cisplatine. In de Nederlandse behandelrichtlijn³ wordt aanbevolen om patiënten met niet-plaveiselcel NSCLC (stadium IIIB/IV) bij voorkeur te behandelen met cisplatine en een derdegeneratie cytostaticum uitgezonderd gemcitabine. Er zijn geen aanwijzingen dat in de Nederlandse centra anders wordt behandeld dan wordt voorgeschreven in de Nederlandse behandelrichtlijn.

2.5 **Conclusie**

De resultaten zijn inzichtelijk weergegeven door de indiener van het dossier. Op basis van de gepresenteerde gegevens kan geconcludeerd dat in de Nederlandse dagelijkse praktijk het middel wordt ingezet bij de groep patiënten zoals aanbevolen in de 1B-tekst⁴ en het middel gedoseerd wordt zoals aanbevolen in de 1B-tekst⁴. Het is echter onzeker of de resultaten van deze drie ziekenhuizen generaliseerbaar zijn naar de groep patiënten die in Nederland worden behandeld met pemetrexed. Er werden bijvoorbeeld minder Nederlandse patiënten met carboplatine behandeld in het door de fabrikant uitgevoerde uitkomstenonderzoek (4 van de 38 patiënten).

Literatuur

- 1 European Medicines Agency. 1B-tekst pemetrexed. Beschikbaar via www.ema.europa.eu.
- 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: 3543-51.
- 3 Landelijke werkgroep longtumoren. Niet-kleincellig longcarcinoom. Landelijke richtlijn, versie 2.0. Utrecht, 2011. Beschikbaar via: www.oncoline.nl.
- 4 European Medicines Agency. 1B-tekst pemetrexed. Beschikbaar via www.ema.europa.eu.



Zorginstituut Nederland

Feitelijk kostenbeslag pemetrexed (Alimta[®]) bij de behandeling van niet-plaveiselcel NSCLC

Onderdeel van de vervolfbeoordeling van specialistische
geneesmiddelen

Datum 24 augustus 2015
Status Definitief

Colofon

Volgnummer	2014093697
Contactpersoon	Martin van der Graaff +31 (0)20 797 88 92
Afdeling	Zorg
Auteur	Sylvia Vijgen
Fabrikant	Eli Lilly

Inhoud

Colofon—1

Inleiding—5

1	Uitgangspunten—7
1.1	Aantal patiënten—7
1.2	Kosten per patiënt per jaar—9
2	Feitelijk kostenbeslag—11
3	Conclusie—13
4	Referenties—15

Inleiding

In het kader van de pakketbeoordeling van specialistische geneesmiddelen zal Zorginstituut Nederland advies uitbrengen over de werkelijke kosten voor pemetrexed (Alimta®) voor de behandeling van niet-plaveiselcel NSCLC. Deze werkelijke kosten dienen te worden bepaald om vast te stellen in hoeverre additionele toetsing noodzakelijk is. Indien het feitelijk kostenbeslag minder dan €2,5 miljoen per jaar bedraagt, is de noodzaak voor verdere beoordeling laag. Deze toetsing vormt samen met de claim van de aanvrager met betrekking tot de therapeutische waarde een startpunt voor een mogelijke beoordeling van de effectiviteit en kosteneffectiviteit van dit specifieke specialistische geneesmiddel.

Bij het feitelijk kostenbeslag wordt uitgegaan van het werkelijk aantal patiënten dat tijdens het derde jaar van de additionele financiering is behandeld, de vastgestelde duur van de behandeling, de daadwerkelijk in rekening gebrachte doseringen/tabletten en de daaruit voortvloeiende omzetgegevens (door de fabrikant) en/of de netto inkoopkosten (door de instellingen).

Geregistreerde indicaties

Pemetrexed (Alimta®) is geregistreerd als monotherapie voor de onderhoudsbehandeling van lokaal gevorderd of gemetastaseerd niet-kleincellig longcarcinoom (NSCLC) anders dan overwegend plaveiselcelhistologie bij patiënten bij wie de ziekte onmiddellijk na op platina gebaseerde chemotherapie geen progressie heeft vertoond. Er is ook een andere NSCLC indicatie: "Pemetrexed in combinatie met cisplatine is aangewezen als eerstelijnsbehandeling van patiënten met lokaal gevorderd of gemetastaseerd niet-kleincellig longcarcinoom, anders dan overwegend plaveiselcelhistologie."

Pemetrexed is in 2004 geregistreerd voor de tweedelijnsbehandeling van patiënten met lokaal gevorderd of gemetastaseerd niet-kleincellig longcarcinoom, anders dan overwegend plaveiselcelhistologie. Verder is in 2004 pemetrexed, in combinatie met cisplatine, geregistreerd voor de behandeling van chemotherapie-naiëve patiënten met inoperabel maligne mesothelioom van de pleura. Deze oorspronkelijk als eerste geregistreerde indicatie blijft bij deze vervolfbeoordeling buiten beschouwing.

Patiëntenpopulatie

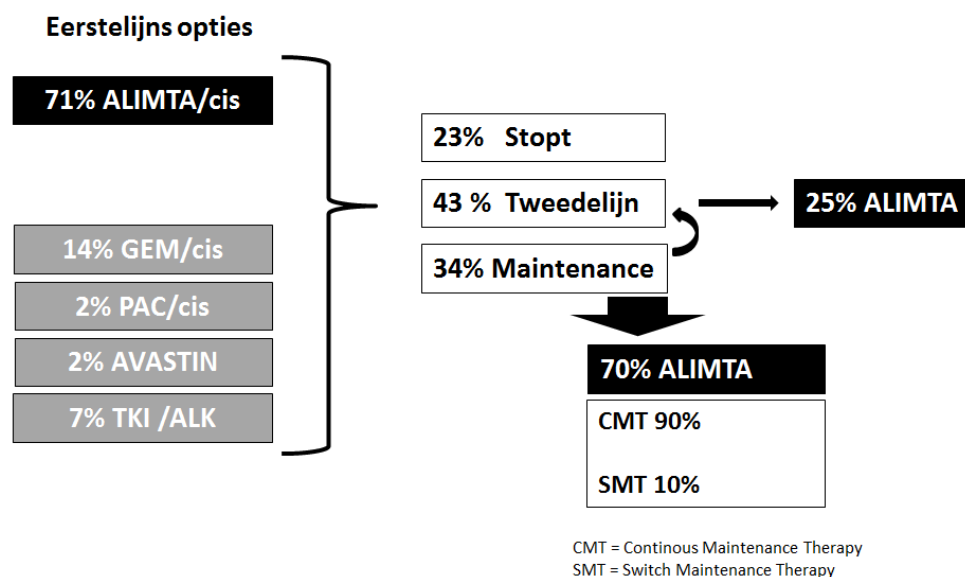
Zorginstituut Nederland heeft, na advisering door de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) vastgesteld dat bij de eerstelijnsbehandeling (incl. onderhoudsbehandeling) van patiënten met lokaal gevorderd of gemetastaseerd niet-plaveiselcel NSCLC pemetrexed in combinatie met cisplatine een *therapeutische gelijke waarde* heeft ten opzichte van gemcitabine in combinatie met cisplatine. Bij de onderhoudsbehandeling van patiënten met lokaal gevorderd of gemetastaseerd niet-plaveiselcel NSCLC bij patiënten bij wie de ziekte onmiddellijk na op platina gebaseerde chemotherapie geen progressie heeft vertoond heeft pemetrexed een *therapeutische meerwaarde* ten opzichte van best ondersteunende zorg.¹ Vanwege het beperkte gebruik van pemetrexed als tweedelijnsbehandeling is in het FT rapport geen conclusie getrokken over de therapeutische waarde van pemetrexed als tweedelijnsbehandeling.¹

1 Uitgangspunten

1.1 Aantal patiënten

In 2012 werd bij circa 12.000 nieuwe patiënten een longcarcinoom gediagnosticeerd. Volgens het integraal kankercentrum Nederland (IKNL) waren er in 2013 in totaal 22.115 patiënten in Nederland met de diagnose longkanker (10-jaars prevalentie).² Op basis van door de fabrikant opgevraagde gegevens bij het IKNL (op 23 september 2012) bleken er in 2010 4.079 patiënten met stadium IIIB/IV adenocarcinoom en grootcellig carcinoom in Nederland te zijn. Van deze patiënten werden 2.178 patiënten met chemotherapie behandeld.² Het betreft oude gegevens uit 2010, echter aangezien de totale incidentie tussen 2010 en 2013 nauwelijks veranderd is (rond de 12.000 patiënten per jaar) nemen we aan dat ook de incidentie van patiënten met stadium IIIB/IV adenocarcinoom en grootcellig carcinoom nauwelijks veranderd is.

Tweemaal per jaar laat Lilly BV Nederland door marktonderzoeksbureau GfK marktonderzoek uitvoeren naar de medicamenteuze behandeling van niet-plaveiselcel NSCLC patiënten in de dagelijkse klinische praktijk.³ Dit gebeurt door een gedefinieerde groep longartsen te benaderen en hen een vragenlijst voor te leggen. De meest recente data zijn verzameld over de periode oktober t/m december 2013.³ In figuur 1 staan deze gegevens gepresenteerd.



Figuur 1 Behandelalgoritme voor patiënten met stadium IIIB/IV niet-plaveiselcel NSCLC die behandeld worden met eerstelijns medicamenteuze therapie op basis van gegevens uit marktonderzoek

Het geschatte aantal patiënten zoals wordt gepresenteerd in tabel 1 is naast IKNL gegevens ook gebaseerd op het marktonderzoek zoals aangeleverd door de registratiehouder.^{2,3} Uit tabel 1 blijkt dat in het derde jaar na T=0 ongeveer 1.546 patiënten een 1^e lijnsbehandeling met pemetrexed (i.c.m. cisplatine) gekregen hebben, 518 patiënten een onderhoudsbehandeling met pemetrexed en 234

patiënten een 2^e lijnsbehandeling. Dat komt neer op een totaal aantal patiënten van 2.298 die in 2013 behandeld zijn met pemetrexed.

Tabel 1: Aantal patiënten met niet-plaveiselcel NSCLC dat in het derde jaar na T=0 behandeld werd met pemetrexed

	<i>T=3 (2013)</i>	<i>Bron</i>
Aantal niet-plaveiselcel NSCLC patiënten die behandeld werden met chemotherapie	2.178	IKNL data uit 2010 zijn gelijk voor 2013 omdat totale incidentie ook vrij stabiel blijft ²
Percentage patiënten behandeld met pemetrexed/cisplatine (of i.c.m. carboplatine) als 1 ^e lijnsbehandeling	71%	Marktonderzoek ³
Aantal patiënten dat behandeld werd met pemetrexed 1 ^e lijns	1.546	71%*2.178
Percentage patiënten van alle met chemotherapie behandelde patiënten die worden doorbehandeld met onderhoudstherapie	34%	Marktonderzoek ³
Percentage patiënten die onderhoudsbehandeling pemetrexed krijgen van alle patiënten die onderhoudsbehandeling krijgen	70%	Marktonderzoek ³
Aantal patiënten dat behandeld werd met pemetrexed als onderhoudsbehandeling	518	34%*2.178*70%
Percentage patiënten van alle met chemotherapie behandelde patiënten die 2 ^e lijnsbehandeling kregen	43%	Marktonderzoek ³
Percentage patiënten die 2 ^e lijnsbehandeling met pemetrexed kregen van alle patiënten die 2 ^e lijnsbehandeling kregen	25%	Marktonderzoek ³
Aantal patiënten dat behandeld werd met pemetrexed als 2 ^e lijnsbehandeling	234	43%*2.178*25%
Totaal aantal patiënten dat jaarlijks voor pemetrexed in aanmerking komt	2.298	1.546+518+234

1.2 Kosten per patiënt per jaar

De aanbevolen dosering/DDD voor pemetrexed is 500 mg/m² lichaamsoppervlak, toegediend als een intraveneuze infusie gedurende 10 minuten op de eerste dag van elke 21-daagse cyclus. In de eerste lijn dient cisplatine (75 mg/m² lichaamsoppervlak) ongeveer 30 minuten na voltooiing van de infusie met pemetrexed te worden toegediend.

Duur van gebruik is afhankelijk van de toepassing van pemetrexed als eerstelijns-, onderhouds- of tweedelijnsbehandeling.

- Eerstelijnsbehandeling (pemetrexed+cisplatine) dient volgens de landelijke richtlijn te bestaan uit vier cycli pemetrexed+cisplatine.⁴ Dit blijkt ook uit de gegevens van het uitkomstenonderzoek FRAME, echter hier bleek ook een groot deel van de patiënten behandeld te worden met pemetrexed i.c.m. carboplatine.⁵
- Onderhoudsbehandeling (pemetrexed monotherapie) bestaat volgens de PARAMOUNT studie uit gemiddeld 4,9 cycli (mediaan is 4 cycli).⁶
- Aangenomen wordt dat tweedelijnsbehandeling (pemetrexed monotherapie) bestaat uit 2,5 cycli.^{7,8}

Tabel 2: Kosten per patiënt voor toepassing van pemetrexed bij niet-plaveiselcel NSCLC

	pemetrexed	Bron/aannames
Dagelijkse dosering	500 mg/m ² lichaamsoppervlak	1B tekst
Aantal mg / 21 dagen (= 1 cyclus)	900 mg	Op basis van een gemiddeld lichaamsoppervlak van 1,8 m ²
Aantal benodigde flacons	1*500 mg en 4*100 mg	
Inkoopkosten per 100 mg (A.I.P.)	€304,76	Z-index dd 01/04/2013 ⁹
Inkoopkosten per 500 mg (A.I.P.)	€1.390,42	Z-index dd 01/04/2013 ⁹
Gemiddelde kosten per cyclus per patiënt	€2.609,46	(1*€1.390,42)+(4*€304,76)
Gemiddelde kosten van 1 ^e lijns inductiebehandeling per patiënt	€10.438	4 cycli *€2.609,46
Gemiddelde kosten van onderhoudsbehandeling per patiënt	€12.786	4,9 cycli*€2.609,46
Gemiddelde kosten van 2 ^e lijns per patiënt	€6.524	2,5 cycli*€2.609,46

2 Feitelijk kostenbeslag

Het feitelijk kostenbeslag is door de fabrikant inzichtelijk gemaakt door gebruik te maken van omzetgegevens zoals gerapporteerd door FarmInform¹⁰ (tabel 3) en door gebruik te maken van het werkelijk aantal patiënten dat pemetrexed gebruikte en de kosten per patiënt (tabel 1, 2 en 4).

Tabel 3: De totale kosten per jaar bij toepassing van pemetrexed bij alle patiënten die hiervoor in aanmerking komen op basis van omzet-en inkoopgegevens

Periode	Jaar	Omzet * € 1.000.000	Nacalculatie netto inkoopkosten Nza
t=0	2010	-	27,9
t=1	2011	-	28,6
t=2	2012	-	27,8
t=3	2013	29,1	-
t=4	2014	-	-

Op basis van de omzetgegevens en de NZa inkoopgegevens lijken de feitelijke kosten van pemetrexed zich te bevinden tussen de **€27,8 en €29,1 miljoen** (tabel 3). Op basis van het geschatte aantal patiënten en de kosten per patiënt (tabel 1 en 2) zijn de totale kosten van pemetrexed **€24,2 miljoen** (tabel 4). Dit laatste bedrag bevat echter niet de indicatie mesothelioom, waarvoor pemetrexed ook geregistreerd is. Dat verklaart waarschijnlijk ook het verschil tussen de NZa omzetgegevens (€29,1 miljoen) en de kosten op basis van werkelijke gebruikers voor de niet-plaveiselcel NSCLC indicaties (€24,2 miljoen).

Tabel 4 : De totale kosten in 2013 bij toepassing van pemetrexed bij alle patiënten die het middel gebruikt hebben

Kosten patiënten met 1 ^e lijns inductiebehandeling (1.546*€10.438)	€16,1 miljoen
Kosten patiënten met onderhoudsbehandeling (518*€12.786)	€6,6 miljoen
Kosten patiënten met 2 ^e lijnsbehandeling (234*€6.524)	€1,5 miljoen
Totale kosten per jaar	€24,2 miljoen

3 Conclusie

In 2013 zou de totale pemetrexed omzet voor niet-plaveiselcel NSCLC dan gelijk zijn aan een bedrag tussen de **€24 en €29 miljoen**. De kosten van pemetrexed voor de 1^e lijns behandeling van NSCLC bedroegen volgens een schatting van de registratiehouder circa €16 miljoen, voor onderhoudsbehandeling circa €7 miljoen en voor de 2^e lijns indicatie circa €1,5 miljoen. Het totale kostenbeslag voldoet daarmee aan het kostencriterium van €2,5 miljoen.

De registratiehouder geeft verder aan dat naar verwachting het aantal patiënten dat in aanmerking komt voor behandeling met een doelgerichte therapie op grond van biomarkers ('targeted therapy') in de toekomst zal toenemen. Het aantal patiënten dat in aanmerking komt voor 1^e lijnsbehandeling met pemetrexed zal dan afnemen en daarmee ook het kostenbeslag.

De patiëntenvereniging heeft aangegeven dat pemetrexed binnenkort uit patent gaat en dat er dossiers van 7 generieke leveranciers bij de EMA ter beoordeling voorliggen. Het is te verwachten dat een aantal van deze tot de markt zullen worden toegelaten en dat de prijzen van pemetrexed zullen dalen. Hiermee dient rekening te worden gehouden bij de beoordeling van het toekomstige kostenbeslag. Het is voorsnog onbekend hoeveel lager de prijs dan zal zijn.

De inhoudelijke bespreking is afgerond in de Wetenschappelijke Adviesraad vergadering van 24 augustus 2015

4 Referenties

1. Farmacotherapeutisch rapport pemetrexed (Alimta®). Zorginstituut Nederland, 2014.
2. Cijfers over kanker: Incidentie, prevalentie & overleving van longkanker in Nederland + Incidentie stadium IIIB/IV niet-plaveiselcel NSCLC in Nederland. *Nederlandse Kankerregistratie (IKNL)*. URL: <http://www.cijfersoverkanker.nl> Geraadpleegd: 22 mei 2014.
3. Marktonderzoek Alimta. *Commercial-in-confidence, 2014*. Lilly Nederland B.V.
4. Niet kleincellig longcarcinoom. Landelijke richtlijn, Versie 2.0. Integraal Kankercentrum Nederland. Datum goedkeuring: 22-05-2011.
5. Moro-Sibilot D, Smit E, de Castro Carpeño J, *et al.* Outcomes and resource use of non-small cell lung cancer (NSCLC) patiënts treated with first line platinum-based chemotherapy across Europe: FRAME prospective observational study. *MANUSCRIPT, commercial-in-confidence, 2014*
6. Paz-Ares LG, de Marinis F, Dediu M, *et al.* PARAMOUNT: final overall survival results of the phase III study of maintenance pemetrexed versus placebo immediately after induction treatment with pemetrexed plus cisplatin for advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol 2013;31:2895-2902*.
7. Vergnenegre A, Smit EF, Toy E, *et al.* Second-line therapy for non-small cell lung cancer in clinical practice: final results and treatment pathways from the SELECTION observational study. *Curr Med Res Opin 2012;28:1-10*
8. Smit EF, Mattson K, von Pawel J, *et al.* ALIMTA® (pemetrexed disodium) as second-line treatment of non-small-cell lung cancer: a phase II study. *Ann Oncol 2003;14:455-460*.
9. G-standaard detailgegevens: ALIMTA INFUSIEPOEDER FLACON. *Z-Index, april-2013*.
10. Omzetgegevens Alimta (pemetrexed) voor periode januari t/m december 2013. *farmINFORM, mei-2014*.



Notulen WAR CG van 25 augustus 2014

Agendapunt 3

pemetrexed (Alimta® ; niet-kleincellig longcarcinoom), T=4, eerste bespreking FT-rapport

FT-rapport

Inleiding

Het betreft de eerste bespreking van het FT rapport van pemetrexed (Alimta®) bij de behandeling van lokaal gevorderd of gemetastaseerd niet-kleincellig longcarcinoom, anders dan overwegend plaveiselcelhistologie. Dit is het eerste FT-rapport waarin de resultaten van een GRADE beoordeling zijn verwerkt. In het rapport worden twee indicaties beoordeeld, namelijk pemetrexed als onderhoudsbehandeling en pemetrexed als eerstelijnsbehandeling. De fabrikant claimt dat voor patiënten met niet-plaveiselcel NSCLC bij wie de ziekte onmiddellijk na op platina gebaseerde chemotherapie geen progressie heeft vertoond, onderhoudsbehandeling met pemetrexed monotherapie een therapeutische meerwaarde heeft t.o.v. de vergelijkende behandeling bestaande uit ondersteunende zorg. Verder claimt de fabrikant dat pemetrexed+cisplatine een therapeutische meerwaarde t.o.v.

gemcitabine+cisplatine als eerstelijnsbehandeling voor patiënten met niet-plaveiselcel NSCLC.

FT-rapport

Discussie

De referenten vinden het een helder rapport, maar niet erg gemakkelijk leesbaar. Dat komt wellicht (mede), omdat er voor gekozen is om eerst de waarde van pemetrexed als onderhoudsbehandeling te bespreken en vervolgens de waarde als eerstelijns behandeling. Omdat dit het eerste FT-rapport is waarin de GRADE methodiek wordt toegepast, stellen de referenten voor om een algemeen paragraaf toe te voegen over GRADE (incl. de betekenis van de scores).

De commissie kan zich verder vinden in de GRADE classificatie van de uitkomstmaten en de keuze om in dit specifieke geval de Paskwil criteria aan te houden als grens voor de klinische relevantie. Wel geven de referenten aan dat het goed is om ook de patiëntenvereniging hier bij te betrekken. Verder kan de commissie zich vinden in de keuze om de JMBD en PARAMOUNT studies te betrekken in de beoordeling van de therapeutische waarde van pemetrexed als eerstelijnsbehandeling. Wel wordt er gevraagd om de reden waarom patiënten geen vervolgbehandeling krijgen (bv. in het uitkomstenonderzoek) toe te voegen aan het FT-rapport.

Een van de leden suggereert verder om de baseline gegevens in een tabel te zetten en de namen van de studies te vermelden in alle tabellen en in de figuren (i.p.v. de naam van de auteur). Een ander lid geeft aan dat in het FK-advies het woord tweedelijns vervangen moet worden door eerstelijns.

De commissie kan zich vinden in de concept-conclusies.

Besluit

Het concept-oordeel van de commissie is dat pemetrexed bij de onderhoudsbehandeling van patiënten met lokaal gevorderd of gemetastaseerd niet-plaveiselcel NSCLC bij patiënten bij wie de ziekte onmiddellijk na op platina gebaseerde chemotherapie geen progressie heeft vertoond, een therapeutische meerwaarde heeft ten opzichte van best ondersteunende zorg. Bij de eerstelijnsbehandeling (inductiebehandeling gevolgd door een onderhoudsbehandeling) van patiënten met lokaal gevorderd of gemetastaseerd niet-plaveiselcel NSCLC heeft pemetrexed in combinatie met cisplatine een therapeutische gelijke waarde ten opzichte van gemcitabine in combinatie met cisplatine.

Kostenbeslag

Inleiding

In 2013 zou de totale pemetrexed omzet voor niet-plaveiselcel NSCLC gelijk zijn aan een bedrag tussen de €24 en €29 miljoen. Het totale kostenbeslag voldoet daarmee aan het kostencriterium van €2,5 miljoen.

De registratiehouder geeft verder aan dat naar verwachting het aantal patiënten dat in aanmerking komt voor behandeling met een doelgerichte therapie op grond van biomarkers ('targeted therapy') in de toekomst zal toenemen. Het aantal patiënten dat in aanmerking komt voor 1e lijnsbehandeling met pemetrexed zal dan afnemen en daarmee ook het kostenbeslag.

Kostenbeslag

Discussie

De referenten kunnen zich vinden in het feitelijk kostenbeslag.

Besluit

Het concept-oordeel van de commissie is dat pemetrexed bij de onderhoudsbehandeling van patiënten met lokaal gevorderd of gemetastaseerd niet-plaveiselcel NSCLC bij patiënten bij wie de ziekte onmiddellijk na op platina gebaseerde chemotherapie geen progressie heeft vertoond, een therapeutische meerwaarde heeft ten opzichte van best ondersteunende zorg. Bij de eerstelijnsbehandeling (inductiebehandeling gevolgd door een onderhoudsbehandeling) van patiënten met lokaal gevorderd of gemetastaseerd niet-plaveiselcel NSCLC heeft pemetrexed in combinatie met cisplatine een therapeutische gelijke waarde ten opzichte van gemcitabine in combinatie met cisplatine.

De commissie oordeelt dat de behandeling van lokaal gevorderd of gemetastaseerd nietkleincellig

longcarcinoom, anders dan overwegend plaveiselcelhistologie met pemetrexed

gepaard gaat met een kostenbeslag tussen de €24 en €29 miljoen.

Het dossier komt terug op de agenda, omdat het FE rapport in een volgende vergadering van de commissie besproken zal worden.



Notulen WAR CG vergadering 16 februari 2015

Agendapunt 5

pemetrexed, (Alimta®), T=4

FE-rapport

Inleiding

Het betreft de eerste bespreking van pemetrexed (Alimta®) voor de behandeling van lokaal gevorderd of gemetastaseerd niet-kleincellig longcarcinoom, anders dan overwegend plaveiselcelhistologie (niet-plaveiselcel NSCLC).

In 2009 is pemetrexed beoordeeld door de Commissie Farmaceutische Hulp (CFH) als eerstelijnsbehandeling. De eindconclusie van de CFH was toen dat pemetrexed, in de vaste combinatie met cisplatine, een therapeutische meerwaarde had als eerstelijnsbehandeling van gevorderd of gemetastaseerd niet-plaveiselcel NSCLC ten opzichte van gemcitabine. Vier jaar na de voorlopige opname vindt nu de herbeoordeling plaats. Daarnaast is pemetrexed in 2011 geregistreerd voor de onderhoudsbehandeling van patiënten met gevorderd of gemetastaseerd niet-plaveiselcel NSCLC. Deze indicatie is niet eerder door de WAR of CFH beoordeeld. Tussen 2009 en 2014 is het behandelregime van pemetrexed veranderd. In 2009 stond in de 1B-tekst dat pemetrexed maximaal 6 keer toegediend mocht worden. Nu is het echter mogelijk om, na 4 cycli inductiebehandeling met op platina gebaseerde chemotherapie (inclusief pemetrexed), een onderhoudsbehandeling met alleen pemetrexed te geven. Het Zorginstituut heeft daarom in het Farmacotherapeutisch rapport eerst bepaald of pemetrexed een plaats heeft als onderhoudsbehandeling t.o.v. best ondersteunende zorg. Vanwege een door de WAR CG vastgestelde therapeutische meerwaarde van pemetrexed als onderhoudsbehandeling zijn de effecten van pemetrexed tijdens de inductie- (maximaal 4 cycli) en onderhoudsfase meegenomen bij de bepaling van de therapeutische waarde van pemetrexed als eerstelijnsbehandeling. Het Zorginstituut is na advisering door de WAR CG tot de volgende concept FT conclusie gekomen voor pemetrexed+cisplatine toegepast als eerstelijnsbehandeling (inclusief onderhoudsbehandeling) voor niet-plaveiselcel NSCLC: een therapeutisch gelijke waarde ten opzichte van gemcitabine in combinatie met cisplatine.

In eerste instantie zijn eind juni 2014 door de fabrikant twee FE-dossiers ingediend, een betreffende de eerstelijnsbehandeling met pemetrexed+cisplatine combinatietherapie in vergelijking met cisplatine+gemcitabine combinatietherapie (geactualiseerd T=0 model) en een dossier betreffende pemetrexed als onderhoudsbehandeling versus best ondersteunende zorg bij patiënten die pemetrexed+cisplatine als inductiebehandeling hebben gehad (onderhoudsmodel). Door de fabrikant is toen ook aangegeven dat ze bezig waren met een sequentieel model waarin verschillende behandelsequenties onderzocht konden worden en dus binnen een model zowel de inductie-als onderhoudsbehandeling meegenomen kon worden. Omdat Zorginstituut Nederland van mening was dat de eerste twee ingediende modellen tekortkomingen hadden (het eerstelijnsmodel betrof patiënten die tot een maximum van 6 behandelcycli kregen en het onderhoudsmodel keek niet naar patiënten die gemcitabine+cisplatine als inductie hadden ontvangen), is besloten de indiening van het derde (sequentiële) model af te wachten. Van dit laatste model en dossier liggen nu de eerste conceptresultaten voor.

FE-rapport

Discussie

De WAR kan zich vinden in de wijze waarop de behandelsequenties gemodelleerd zijn. Wel merkt een WAR-lid hierbij op het niet eens te zijn met de presentatie van de resultaten. Er zijn in totaal 4 combi's, en die moeten via een full incremental analyse worden vergeleken. Het gaat in totaal om vier combinaties die via een full incremental analyse vergeleken moeten worden. Deterministisch zijn dan alleen de eerste twee analyses relevant. Gemcitabine plus cisplatine plus pemetrexed onderhoud valt eruit

omdat deze extendedly dominated is door pemetrexed+cisplatine plus pemetrexed onderhoud. Alle scenario's moeten gelijktijdig getoetst worden. Met betrekking tot de vraag van het Zorginstituut of het model onnodig complex wordt gemaakt door de wijze van het afzonderlijk modelleren van de responderende en stabiele patiënten geeft een WAR-lid aan dat het splitsen van de PF groep erg opportunistisch is. Dit wordt alleen gedaan omdat bij responders extra voordeel QoL te halen valt. Het WAR lid is hiervan geen voorstander omdat hiervoor wel allerlei aannamen gedaan worden om de curves te splitsen, hetgeen onzekerheid vergroot. De commissie kan zich vinden in de keuze van extrapolatie; uitgaan van de empirische data met alleen voor de staart gebruik maken van een Weibull functie. De vraag die aan de WAR wordt voorgelegd is of zij zich kunnen vinden in het gebruik van de EQ-5D data uit de PARAMOUNT studie? Het gebruik van andere utiliteiten (uit de vignettenstudie van Nafees et al. 2008) laat immers een grote invloed zien op de uiteindelijke ICER (stijging met circa 40%). Een WAR-lid geeft aan dat de vignettenstudie van Nafees een ongunstiger effect laat zien en is van mening dat deze studie ook slechter is en alleen wordt gebruikt wanneer er geen andere data voorhanden is. Het gebruik van de EQ-5D data is netter omdat deze ook uit de patiëntengroep zelf komt. Bij de berekening, in dit specifieke geval, is als relevante referentiewaarde €50.000 per QALY aangehouden, aannemende dat de ziektelast zich ergens tussen de 0,4 en 0,5 bevindt, gebaseerd op de Global Burden of Disease data van de WHO. Een WAR-lid is van mening dat de ziektelast zoals gebaseerd op de GBD data alleen gebaseerd is op kwaliteit van leven verlies, mortaliteit wordt daarin niet meegenomen. Bij bepaling van ziektelast moet bij zo'n levensbedreigende aandoening als deze zowel rekening gehouden worden met kwaliteit van leven verlies als verlies in levensjaren. Als mortaliteit wordt meegenomen zal de ziektelast (bij deze levensbedreigende aandoening) veel hoger uitkomen dan 0,5. Bij relevante referentiewaarde voor de ICER zou dan ook eerder gedacht worden aan € 80.000 euro, dan aan € 50.000 als het gaat om het bepalen van de willingness to pay.

FE-rapport

Advies van de WAR aan het Zorginstituut

De WAR onderschrijft de concept-conclusie van het Zorginstituut dat de kosteneffectiviteitsanalyse van pemetrexed bij de behandeling van niet-plaveiselcel NSCLC van voldoende methodologische kwaliteit is om een uitspraak te kunnen doen over de kosteneffectiviteit. Het Zorginstituut acht dat bij een voor niet-plaveiselcel NSCLC relevante referentiewaarde van €80.000/QALY de kans dat hier sprake is van een kosteneffectieve interventie tussen de 30% en 50% ligt, afhankelijk van de onderzochte behandelsequentie (inductie en/of onderhoudsbehandeling).



Notulen van de WAR CG vergadering van 24 augustus 2015

Agendapunt 6

pemetrexed (Alimta®), T=4

FT-rapport

Inleiding

Het betreft de derde bespreking van pemetrexed, het FT en kostenbeslag zijn in augustus 2014 de eerste keer besproken en het FE-rapport is in februari dit jaar voor de eerste keer besproken. In 2009 is pemetrexed beoordeeld door de Commissie Farmaceutische Hulp (CFH) als eerstelijnsbehandeling. Pemetrexed is vervolgens voor deze indicatie in de beleidsregel 'Dure Geneesmiddelen' opgenomen. Vier jaar na de voorlopige opname zou een herbeoordeling plaatsvinden. Daarnaast is pemetrexed in 2011 geregistreerd voor de onderhoudsbehandeling van patiënten met gevorderd of gemetastaseerd niet-plaveiselcel NSCLC. Deze indicatie is niet eerder door de WAR of CFH beoordeeld. De belanghebbende partijen hebben op het rapport gereageerd en waren het eens met de conclusie therapeutische meerwaarde bij de onderhoudsbehandeling en het niet eens met de conclusie therapeutische gelijke waarde bij de eerstelijnsbehandeling (inductiebehandeling gevolgd door een onderhoudsbehandeling) in combinatie met cisplatine ten opzichte van gemcitabine in combinatie met cisplatine.

Inleiding

Kostenbeslag en FE-rapport

Geen van de belanghebbende partijen had commentaar op het kostenbeslag die gebaseerd is op de omzetgegevens. De patiëntenvereniging heeft aangegeven dat pemetrexed zeer binnenkort uit patent gaat en dat, door het produceren van generieke alternatieven, de prijs van pemetrexed binnenkort zal dalen; hetgeen een verbetering van de kosteneffectiviteit tot gevolg zal hebben. ZIN heeft dit opgenomen bij de conclusie in het kostenbeslag.

De fabrikant heeft gereageerd op de meeste discussiepunten die nog in het FE-rapport vermeld stonden. De WAR CG had tijdens de eerste bespreking van het FE-rapport aangegeven dat de presentatie van de resultaten niet goed was weergegeven omdat het om meerdere behandelingen gaat. Dit dient door middel van full incremental analyse weergegeven te worden. Dit is door de fabrikant en het Zorginstituut aangepast. De andere partijen hadden geen opmerkingen bij het FE-rapport.

FT-rapport

Discussie

De eerste referent is het eens met de conclusie dat het middel voor de toepassing als onderhoudsbehandeling een meerwaarde heeft. Tevens onderschrijft de referent de conclusie en ook de wijze van onderbouwing (ook in de antwoordbrieven aan de fabrikant) dat de eerstelijnsbehandeling (inductiebehandeling gevolgd door een onderhoudsbehandeling) een therapeutische gelijke waarde heeft ten opzichte van gemcitabine in combinatie met cisplatine.

Advies van de WAR aan ZIN

Het advies van de WAR aan ZIN luidt:

- Bij de onderhoudsbehandeling van patiënten met lokaal gevorderd of gemetastaseerd niet-plaveiselcel NSCLC bij patiënten bij wie de ziekte onmiddellijk na op platina gebaseerde chemotherapie geen progressie heeft vertoond, heeft pemetrexed een therapeutische meerwaarde ten opzichte van beste ondersteunende zorg.
- Bij de eerstelijnsbehandeling (inductiebehandeling gevolgd door een onderhoudsbehandeling) van patiënten met lokaal gevorderd of gemetastaseerd niet-plaveiselcel NSCLC heeft pemetrexed in combinatie met cisplatine een therapeutische gelijke waarde ten opzichte van gemcitabine in combinatie met cisplatine.

Kostenbeslag

Discussie

De referent en de WAR hebben geen opmerkingen naar aanleiding van de summiere aanpassing in het kostenbeslag.

Kostenbeslag

Advies van de WAR aan ZIN

De WAR onderschrijft de conclusie van ZIN dat in 2013 de totale pemetrexed omzet voor niet-plaveiselcel NSCLC gelijk was aan een bedrag tussen de €24 en €29 miljoen. De kosten van pemetrexed voor de eerstelijns behandeling van NSCLC bedroegen volgens een schatting van de registratiehouder circa €16 miljoen, voor onderhoudsbehandeling circa €7 miljoen en voor de tweedelijns indicatie circa €1,5 miljoen.

FE-rapport

Discussie

De referent kan zich vinden in de wijze waarop de resultaten zijn gepresenteerd. Wel is er een discrepantie tussen tabel 18a en 18b. Doordat de fabrikant met nieuwe en niet afgeronde getallen heeft gewerkt is de ICER aangepast (is nu 92.948 was 97.192). In tabel 18a is dit nog niet aangepast.

FE-rapport

Advies van de WAR aan ZIN

De WAR onderschrijft de conclusie van ZIN dat de kosteneffectiviteitsanalyse van pemetrexed bij de behandeling van niet-plaveiselcel NSCLC van voldoende methodologische kwaliteit is om een uitspraak te kunnen doen over de kosteneffectiviteit. Het Zorginstituut acht bij een voor niet-plaveiselcel NSCLC relevante referentiewaarde van €80.000/QALY de kans dat hier sprake is van een kosteneffectieve interventie die tussen de 10% en 40% ligt, afhankelijk van de onderzochte behandelsequentie (inductie en/of onderhoudsbehandeling). Als pemetrexed binnenkort uit patent gaat en er generieke middelen op de markt komen en als daardoor de prijs van pemetrexed lager wordt, kan dit tot een gunstigere kosteneffectiviteit leiden.