

Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en  
Sport  
Postbus 20350  
2500 EJ 'S-GRAVENHAGE

Uw brief van  
2 november 2005

Uw kenmerk  
Farmatec/P 2631196

Datum  
9 maart 2006

Ons kenmerk  
PAK/26026270

Behandeld door  
W.G.M. Toenders

Doorkiesnummer  
(020) 797 87 50

Onderwerp  
CFH-rapport 06/06: erlotinib (Tarceva®)

Geachte heer Hoogervorst,

In de brief van 2 november 2005 heeft u het CVZ verzocht om een inhoudelijke toetsing uit te voeren ten aanzien van erlotinib (Tarceva®), filmomhulde tabletten 25 mg, 100 mg en 150 mg. De Commissie Farmaceutische Hulp heeft deze beoordeling inmiddels afgerond. De overwegingen hierbij treft u aan in het bijgevoegde CFH-rapport 06/06.

Erlotinib is bestemd voor de behandeling van patiënten met lokaal gevorderde of gemetastaseerd niet-kleincellige longkanker (stadium IIIB/IV) na falen van tenminste één voorafgaand chemotherapie regime.

Volgens CFH-rapport 06/06 kan erlotinib niet worden opgenomen op bijlage 1A van de Regeling Farmaceutische Hulp 1996 omdat het niet onderling vervangbaar is met enig ander in het GVS opgenomen geneesmiddel. Bij een besluit tot opname in het GVS dient het middel te worden opgenomen op bijlage 1B.

Bij de behandeling van vergevorderd NSCLC stadium IIIB/IV heeft erlotinib ten opzichte van docetaxel en pemetrexed een therapeutische meerwaarde. In het bijzonder lijkt erlotinib zinvol te kunnen worden gebruikt bij vrouwen met vergevorderd NSCLC, patiënten met een bronchioalveolair- of adenocarcinoom, patiënten die nooit hebben gerookt en patiënten van Oost-Aziatische afkomst. Toepassing van erlotinib veroorzaakt extra geneesmiddelkosten. Met de farmaco-economische rapportage wordt de claim van de fabrikant redelijk onderbouwd.

Het CVZ adviseert u om erlotinib op te nemen op bijlage 1B.

Hoogachtend,

drs. J.S.J. Hillen  
Voorzitter

*Rapport*

## **CFH-rapport 06/06**

**erlotinib (Tarceva®)**

Op 9 maart 2006 uitgebracht aan de minister van  
Volksgezondheid, Welzijn en Sport

***Uitgave***

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

***Volgnummer***

26026263

***Afdeling***

PAK

***Auteur***

W.G.M. Toenders

***Doorkiesnummer***

Tel. (020) 797 8750

***Bestellingen***

CFH-rapporten staan op de website ([www.cvz.nl](http://www.cvz.nl))

## Inhoud:

<i>pag.</i>		
1	1. Inleiding	
1	2. Nieuwe chemische verbinding	
1	2.a. erlotinib (Tarceva®)	
1	2.a.1. Voorstel fabrikant	
1	2.a.2. Beoordeling opname in het GVS	
1	2.a.3. Conclusie onderlinge vervangbaarheid	
1	2.a.4. Conclusie plaats erlotinib (Tarceva®) in het GVS	
1	2.a.5. Therapeutische waardebeoordeling	
2	2.a.6. Conclusie therapeutische waarde	
3	2.a.7. Kostenconsequentieraming	
3	2.a.8. Farmaco-economisch onderzoek	
4	2.a.9. Eindconclusie	
4	2.a.10. Literatuur	
<b>Fout!</b>	<b>Fout! Verwijzingsbron niet gevonden..</b>	<b>Fout! Verwijzingsbron</b>
<b>Bladwij</b>	<b>niet gevonden.</b>	
<b>zer niet</b>		
<b>gedefini</b>		
<b>eerd.</b>		

### ***Bijlage(n)***

1. Brief van de minister van VWS d.d. 2 november 2006
2. Farmacotherapeutisch rapport Tarceva®
3. FarmacoEconomisch rapport Tarceva®
4. Kostenconsequentieraming Tarceva®

## 1. Inleiding

In de brief van 2 november 2006 verzoekt de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport de voorzitter van het College voor zorgverzekeringen een inhoudelijke toetsing uit te voeren over Tarceva®.

## 2. Nieuwe chemische verbinding

### **2.a. erlotinib (Tarceva®)**

#### **Samenstelling**

Tablet: 150, 100 of 25 mg erlotinib als erlotinibhydrochloride.

#### **Geregistreerde indicatie**

De behandeling van patiënten met lokaal gevorderd of gemetastaseerd niet-kleincellig longkanker (stadium IIIB/IV) na falen van tenminste één voorafgaand chemotherapie regime.

#### *2.a.1. Voorstel fabrikant*

De fabrikant stelt plaatsing op bijlage 1B van de Regeling Farmaceutische Hulp 1996 voor.

#### *2.a.2. Beoordeling opname in het GVS*

Om de plaats van een geneesmiddel in het GVS te kunnen vaststellen moet eerst worden beoordeeld of het onderling vervangbaar is met reeds in het GVS opgenomen geneesmiddelen.

#### *2.a.3. Conclusie onderlinge vervangbaarheid*

In het GVS komen geen andere middelen voor die dezelfde indicatie als erlotinib hebben. Erlotinib is daarom niet onderling vervangbaar met enig ander in het GVS opgenomen geneesmiddel.

#### *2.a.4. Conclusie plaats erlotinib (Tarceva®) in het GVS*

Erlotinib kan niet worden geplaatst op bijlage 1A. Bezien moet worden of het middel in aanmerking komt voor opname op bijlage 1B. Daarvoor is het nodig de therapeutische waarde, de kostenconsequenties en de onderbouwing van de doelmatigheid te bepalen.

#### *2.a.5. Therapeutische waardebeoordeling*

Bij patiënten met vergevorderd NSCLC (stadium IIIB/IV) die tenminste één keer met palliatieve chemotherapie op basis van een platinaverbinding waren behandeld, is het effect van erlotinib 1 dd 150 mg vergeleken met placebo en de best mogelijke ondersteunende zorg.

Erlotinib was significant werkzaam dan placebo (CR+PR+SD: 44,0 vs 27,5%; P =0,004). Bij een beperkt, maar in vergelijking tot placebo groot aantal patiënten, leidt de behandeling met

erlotinib tot een verbetering van de ziekte-toestand. Bij iets meer dan één derde van de patiënten wordt het voortschrijden van de ziekte tijdelijk gestopt<sup>1</sup>.

Bij met erlotinib behandelde patiënten was de duur van zowel de progressievrije (2,2, vs 1,8 maanden;  $P < 0,001$ ) als de totale overleving (6,7 vs 4,7;  $P=0,001$ ) significant langer dan bij met placebo behandelde patiënten. Ten opzichte van placebo was het voor de stratificatiefactoren en EGFR-status (wel/niet) gecorrigeerde risico (HR) op respectievelijk progressie en overlijden significant verlaagd:  $HR_{prog}$ : 0,61 (95% BI: 0,51-0,73) en  $HR_{overlijden}$ : 0,73 (95% BI: 0,60-0,87)<sup>9,11</sup>. De actuarieel berekende éénjaarlijkse overlevingspercentages voor met erlotinib en placebo-behandelde patiënten bedroegen respectievelijk 31,2 en 21,5%<sup>1,2</sup>. Ten opzichte van placebo (= ondersteunende zorg) wordt door de behandeling met erlotinib de totale overleving met twee maanden verlengd. Ook blijft de ziekte significant langer stabiel. Gezien de overleving van de ziekte zonder palliatieve chemotherapie, acht maanden, is de door de behandeling met erlotinib bereikte verlenging van de totale overleving klinisch relevant en waardevol.

Epidemiologische data geven aan dat het gebruik van erlotinib vooral zinvol is bij vrouwen met vergevorderd NSCLC, bij patiënten met een bronchioalveolair- of adenocarcinoom, bij patiënten die nooit hebben gerookt en bij patiënten van Oost-Aziatische afkomst. Biologische eigenschappen van de tumor die de kans op een respons vergroten zijn niet alleen een voldoende expressie van EGFR maar ook de aanwezigheid van activerende mutaties in het EGFR-gen. K-ras mutatie in de tumorcellen leidt daarentegen tot resistentie tegen erlotinib<sup>4,5</sup>.

Bijkomende factoren in het voordeel van erlotinib zijn dat de patiënt extramuraal kan worden behandeld en dat in vergelijking met het alleen intramuraal te gebruiken maar waarschijnlijk even effectieve middel docetaxel, tot nu toe bij de behandeling van deze indicatie de meest gangbare middel, het bijwerkingenprofiel van erlotinib gunstiger is. Dit komt vooral door de veel lagere frequentie van de voor het gebruik van docetaxel kenmerkende ernstige hematologische bijwerkingen<sup>1-3</sup>.

#### *2.a.6. Conclusie therapeutische waarde*

Erlotinib is effectief bij de behandeling van vergevorderd NSCLC (stadium IIIB/IV). Dit lijkt in het bijzonder te gelden voor vrouwelijke patiënten, patiënten met een bronchioalveolair- of adenocarcinoom, patiënten die nooit hebben gerookt en patiënten van Oost-Aziatische afkomst. Er dienen daarbij ook voldoende EGFR te zijn aangetoond. De responskans op erlotinib is hoger bij patiënten met een activerende mutatie in het EGFR-gen. K-ras mutatie in de tumor

leidt tot resistentie tegen erlotinib. Behalve erlotinib kunnen voor deze indicatie ook parenteraal toegediend docetaxel of pemetrexed worden gebruikt.

Het bijwerkingenprofiel van erlotinib is gunstiger dan dat van het tot nu voor deze indicatie gangbare middel docetaxel<sup>1-3</sup>. In tegenstelling tot het parenteraal toegediende docetaxel kan de behandeling met erlotinib thuis plaatsvinden.

Een nadeel van de behandeling met erlotinib is dat deze door de nog ontoereikende kennis van de bij de EGFR betrokken signaaloverdrachtsprocessen, de rol van EGFR en aan EGFR verwante receptoren in het ziekteproces, en het ontbreken van duidelijke 'markers, suboptimaal is<sup>4,5</sup>. Desondanks mag worden gesteld dat erlotinib bij de behandeling van vergevorderd NSCLC (stadium IIIB/IV), in het bijzonder bij de bovengenoemde patiëntengroepen, een therapeutische meerwaarde heeft.

#### *2.a.7. Kostenconsequentieraming*

##### **Raming individuele kosten**

De apotheekinkoopprijs van Tarceva® bedraagt 2.184 euro per verpakking van 30 tabletten. De kosten van 3 maanden behandelen (de mediane duur van een uit 4 cycli bestaande docetaxelbehandeling) met één tablet per dag bedragen 6.943 euro (AIP, incl. WTG opslag en BTW).

##### **Omvang gebruik**

De berekening van de meerkosten is gebaseerd op 2.099 patiënten die erlotinib gaan gebruiken in de 2<sup>e</sup> of 3<sup>e</sup> lijn in het eerste jaar na marktintroductie. Het eerste jaar na opname worden de totale kosten geschat op € 1.8 miljoen, oplopend tot € 5.9 miljoen drie jaar na opname in het GVS.

#### *2.a.8. Farmaco-economisch onderzoek*

De fabrikant stelt dat erlotinib in vergelijking met docetaxel tot lagere kosten en gelijke effecten leidt. Wanneer wordt vergeleken met ondersteunende zorg wordt gesteld dat behandeling met erlotinib in alle gevallen duurder is, maar tevens resulteert in een klinisch relevante overlevingswinst. Op basis van onderhavige farmaco-economische evaluatie concludeert de CFH dat de doelmatigheid van behandeling met erlotinib voor patiënten met NSCLC stadium IIIB/IV versus docetaxel en ondersteunende zorg redelijk onderbouwd is. Bij de uitkomst van de kostenminimalisatie studie erlotinib versus docetaxel plaatst de CFH een kanttekening: waarom is in de 'basecase' analyse niet gekozen voor een realistische behandelingsduur overeenkomend met 3 kuren docetaxel in plaats van 6 kuren docetaxel; en wat is de impact van de behandelingsduur op de uitkomst.

Verder is de CFH van mening dat het niet ondenkbaar is dat de behandeling met erlotinib voor bepaalde subgroepen van patiënten met NSCLC stadium IIIB/IV kosteneffectiever kan zijn ten opzichte van de totale groep NSCLC patiënten.

### *2.a.9. Eindconclusie*

Erlotinib kan niet worden opgenomen op bijlage 1A van de Regeling Farmaceutische Hulp 1996. Bij een besluit tot opname in het GVS dient het middel te worden opgenomen op bijlage 1B.

Bij de behandeling van vergevorderd NSLC stadium IIIB/IV heeft erlotinib ten opzichte van docetaxel en pemetrexed een therapeutische meerwaarde. In het bijzonder lijkt erlotinib zinvol te kunnen worden gebruikt bij vrouwen met vergevorderd NSLC, patiënten met een bronchioalveolair- of adenocarcinoom, patiënten die nooit hebben gerookt en patiënten van Oost-Aziatische afkomst. Toepassing van erlotinib veroorzaakt extra geneesmiddelkosten. Met de farmaco-economische rapportage wordt de claim van de fabrikant redelijk onderbouwd.

### *2.a.10. Literatuur*

1. Shepherd FA, Rodrigues Pereira J, Ciuleanu T, et al. Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2005;353:123-132 (correspondence and author reply: *NEJM* 2005; 352:1739-1741).
2. EPAR erlotinib (Tarceva®), EMEA, London, 2005 ([www.emea.eu.int/index/index1.htm](http://www.emea.eu.int/index/index1.htm) [human medicines]).
3. Richtlijn CBO/VIKC. Niet kleincellig longcarcinoom: stadiëring en behandeling. CBO en VIKC, Utrecht 2004 ([www.cbo.nl](http://www.cbo.nl) of [www.ikc.nl](http://www.ikc.nl)).
4. Tsao M-S, Sakaruda A, Cutz J-C, et al. Erlotinib in lung cancer molecular and clinical predictors of outcome. *N Engl J Med* 2005; 352:133-144.
5. Doroshow JH. Targeting EGFR in non-small-cell lung cancer (editorial to Shepherd et al. 2005 & Tsao et al. 2005). *N Engl J Med* 2005; 352:200-201.

Zie verder het farmacotherapeutisch en farmaco-economisch rapport van erlotinib.

### **3. Conclusie**

Erlotinib is niet onderling vervangbaar met andere geneesmiddelen in het GVS. Tarceva® heeft ten opzichte van docetaxel en pemetrexed een therapeutische meerwaarde bij patiënten met vergevorderd NSCLC stadium III/IV.

De Voorzitter van de Commissie  
Farmaceutische Hulp

prof. dr. J.H.M. Schellens

De Secretaris van de Commissie  
Farmaceutische Hulp

W.G.M. Toenders, farmaceutisch adviseur



## Farmaco Economisch rapport Erlotinib (Tarceva®)

### 1. Samenvatting

De Commissie Farmaceutische Hulp heeft een farmaco-economisch rapport vastgesteld voor het geneesmiddel Erlotinib (Tarceva®). Hierbij is zij tot de volgende conclusies gekomen.

**Vergelijkende behandeling** De doelmatigheid van erlotinib wordt beoordeeld ten opzichte van docetaxel en goede ondersteunende zorg.

**Effecten** Het effect van het gebruik van erlotinib voor de behandeling van niet-kleincellig longcarcinoom (NSCLC) stadium IIIB/IV wordt uitgedrukt in aantal gewonnen levensjaren. De fabrikant stelt dat de effectiviteit van erlotinib en docetaxel gelijk is. De fabrikant concludeert dat behandeling met erlotinib of docetaxel resulteert in een gemiddelde overlevingswinst ten opzichte van ondersteunende zorg van 1,8 tot 2,6 maanden uitgaande van 2 jaar (BR.21 studieperiode) dan wel 3 jaar (na extrapolatie).

**Kosten** De relevante kostencategorieën zijn meegenomen in de analyse. Behandeling met erlotinib is gemiddeld €1.500 goedkoper dan behandeling met docetaxel. De fabrikant concludeert verder dat behandeling met erlotinib in alle gevallen duurder is dan ondersteunende zorg.

**Doelmatigheid** Behandeling van NSCLC patiënten stadium IIIB/IV met erlotinib leidt volgens de fabrikant tot lagere kosten en gelijke effecten in vergelijking met docetaxel en is dus kostenbesparend. Wanneer wordt vergeleken met ondersteunende zorg is behandeling met erlotinib in alle gevallen duurder, maar resulteert tevens in een klinisch relevante overlevingswinst. De incrementele kosten effectiviteitsratio (IKER) voor erlotinib versus ondersteunende zorg is €37.000 per gewonnen levensjaar; erlotinib is een kosteneffectieve behandeling als men bereid is €37.000 of meer te betalen, anders is ondersteunende zorg de meest kosteneffectieve behandeling. Op basis van de resultaten van deterministische – en probabilistische gevoeligheidsanalyses stelt de fabrikant dat de uitkomsten van de economische evaluatie robuust zijn. De IKER is gevoelig voor variatie in de behandelingsduur van erlotinib en de ziekenhuiskosten.

**Eindconclusie** Op basis van onderhavige farmaco-economische evaluatie concludeert de CFH dat de doelmatigheid van behandeling met erlotinib voor patiënten met NSCLC stadium IIIB/IV versus docetaxel en ondersteunende zorg redelijk onderbouwd is. Bij de uitkomst van de kostenminimalisatie studie erlotinib versus docetaxel plaatst de CFH een kanttekening: waarom is in de 'basecase' analyse niet gekozen voor een realistische behandelingsduur overeenkomend met 3 kuren docetaxel in plaats van 6 kuren docetaxel; en wat is de impact van de behandelingsduur op de uitkomst.

Verder is de CFH van mening dat het niet ondenkbaar is dat de behandeling met erlotinib voor bepaalde subgroepen van patiënten met NSCLC stadium IIIB/IV kosteneffectiever kan zijn ten opzichte van de totale groep NSCLC patiënten.

## 2. Inleiding

Erlotinib is geïndiceerd voor de behandeling van patiënten met lokaal gevorderd of gemetastaseerd niet-kleincellig longcarcinoom (NSCLC) na falen van tenminste één voorafgaand chemotherapie regime.

Door de fabrikant wordt geclaimd dat behandeling met erlotinib van patiënten met lokaal gevorderd of gemetastaseerd NSCLC stadium IIIB/IV, na falen van tenminste één voorafgaande chemotherapie leidt tot lagere kosten en gelijke effecten in vergelijking met docetaxel. Wanneer wordt vergeleken met ondersteunende zorg is behandeling met erlotinib in alle gevallen duurder, maar resulteert tevens in een klinisch relevante overlevingswinst. Samenvattend wordt geclaimd dat erlotinib kosten besparend is ten opzichte van behandeling met docetaxel en kosteneffectief ten opzichte van ondersteunende zorg.

## 3. Uitgangspunten beoordeling

### *3.a. Keuze vergelijkende behandeling*

Een geneesmiddel dient vergeleken te worden met de standaardbehandeling of de gebruikelijke behandeling.

Voor de behandeling van patiënten met lokaal gevorderd gemetastaseerd NSCLC stadium IIIB/IV is eerstelijns een van de volgende combinatietherapieën mogelijk; platinum en gemcitabine; platinum en taxol; platinum en vinorelbine.

Tweedelijns middelen die voor de chemotherapeutische behandeling van vergevorderd NSCLC kunnen worden gebruikt zijn docetaxel en pemetrexed. Docetaxel wordt weinig gebruikt vanwege de hoge toxiciteit.

Conform het bindende advies van de CFH over de keuze van de vergelijkende behandeling heeft de fabrikant de doelmatigheid van erlotinib vergeleken met docetaxel en met goede ondersteunende zorg (OZ)<sup>1</sup>. Daarnaast heeft de fabrikant een kwalitatieve vergelijking gemaakt met pemetrexed.

### *3.b. Studiepopulatie*

Het uitgangspunt voor de keuze van de studiestudiepopulatie ten behoeve van een farmaco-economische evaluatie is de geregistreerde indicatie van het geneesmiddel.

De indicatie betreft de behandeling van patiënten met lokaal gemetastaseerd NSCLC stadium IIIB/IV na falen van minstens één chemotherapie behandeling. De gepresenteerde berekeningen gelden voor de totale doelgroep: zowel de patiënten met een 2<sup>e</sup> als 3<sup>e</sup> lijnsbehandeling, ongeacht hun conditie welke gemeten is met de ECOG-score. De studiestudiepopulatie komt overeen met de indicatie en claim.

Het klinisch effect van erlotinib is afhankelijk van biologische eigenschappen van de tumor, zoals expressie van de epidermale groeifactorreceptor, en andere patiëntkarakteristieken (zie farmacotherapeutisch rapport). Selectie van de juiste patiëntengroep voor behandeling met erlotinib lijkt dus essentieel. In dit kader vindt de CFH het informatief om de doelmatigheid van erlotinib in relevante subgroepen patiënten met NSCLC stadium IIIB/IV te analyseren. De fabrikant ziet geen reden voor subgroep analyses; ondanks het feit dat er subgroepen zijn die een betere overlevingswinst hebben dan gemiddeld is de geclaimde

effectiviteit gebaseerd op de hele BR.21 studiepopulatie. Verder geeft de fabrikant aan dat het niet mogelijk en ethisch onverantwoord is om op EGF receptor expressie te screenen.

### ***3.c. Studieperspectief***

Volgens de richtlijnen<sup>2</sup> dienen farmaco-economische evaluaties vanuit een maatschappelijk perspectief uitgevoerd en gerapporteerd te worden, waarbij alle kosten en baten, ongeacht wie de kosten draagt of de baten toevallen, in de analyse meegenomen te worden.

In deze studie worden alleen de directe en indirecte medische kosten meegenomen.

Indirecte kosten buiten de gezondheidszorg zijn niet meegenomen omdat wordt aangenomen dat het merendeel van de patiënten niet meer werkzaam zal zijn in ziektestadium IIIB/IV hetgeen de CFH gerechtvaardigd vindt. Het buiten beschouwing laten van de directe kosten buiten de gezondheidszorg vanwege het ontbreken van betrouwbare gegevens is niet correct. Omdat deze kosten (tijd- en reiskosten van patiënt) geen groot aandeel hebben in de totale kosten, heeft dit echter geen grote gevolgen voor de interpretatie van de eindresultaten.

De kosten voor verzorging (thuiszorg) zijn buiten beschouwing gebleven. De fabrikant motiveert dit als volgt. Op basis van de beschikbare informatie wordt verwacht dat thuiszorg in hoge mate wordt verleend aan patiënten die nog slechts OZ krijgen en dat actieve behandeling aan deze fase vooraf gaat. Doordat uiteindelijk alle behandelgroepen te maken krijgen met deze laatste levensfase met thuiszorg behoefte is in de afwezigheid van nauwkeurige gebruiksgegevens er voor gekozen deze vorm van zorg tegen elkaar weg te strepen, hetgeen een effect heeft op de totale behandelkosten maar niet op de uitkomsten van de IKER. De CFH kan zich vinden in deze aanpak: het tegen elkaar wegstrepen van thuiszorg gebeurt in een korte tijdspanne aangezien de winst in de mediane overlevingsduur na actieve behandeling met erlotinib (of docetaxel) ten opzichte van OZ 2 maanden is. In deze korte periode hoeft geen rekening gehouden te worden met disconteren. De gekozen aanpak heeft dan ook geen effect op de incrementele kosten. De CFH concludeert dat de studie vanuit het maatschappelijk perspectief is uitgevoerd.

### ***3.d. Analyse periode***

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 klinische BR.21 studie heeft een follow-up van 20 maanden. In het Markov model wordt uitgegaan van een analyse periode van 2 jaar, hetgeen overeenkomt met de overlevingsdata van de klinische BR.21 studie. Omdat 13% van de patiënten, behandeld met erlotinib na 2 jaar nog in leven was zijn de gevonden data geëxtrapoleerd naar een 3-jaars periode.

De periode vanaf start van chemotherapie tot aan overlijden is genomen als de totale periode waarin zorgconsumptie heeft plaatsgevonden.

Voor deze indicatie is de gekozen tijdshorizon ruim voldoende voor een geldige en betrouwbare uitspraak.

### ***3.e Modelling***

Modellingstechnieken zijn gerechtvaardigd om van werkzaamheidsgegevens te komen tot effectiviteitsgegevens mits laatstgenoemde niet beschikbaar zijn en alle veronderstellingen expliciet worden genoemd en geëvalueerd met behulp van een gevoeligheidsanalyse.

Aangezien effectiviteitsgegevens voor een 3-jaars tijdshorizon niet beschikbaar waren, zijn modelleringstechnieken gerechtvaardigd.

## 4. Methoden

### 4.a. Analyse techniek

Indien er sprake is van een therapeutische meerwaarde dient een kosten-effectiviteits analyse en/of een kostenutiliteitsanalyse uitgevoerd te worden.

In deze farmaco-economische analyse is een kosten-effectiviteits analyse (KEA) uitgevoerd. De klinische effectiviteitsstudie had als uitkomstmaat de totale en ziektevrije overleving. In de klinische studie BR.21 zijn ziektespecifieke vragenlijsten gebruikt om data over de kwaliteit van leven te verzamelen. Aangezien geen utiliteitsinstrumenten zijn gebruikt is afgezien van een kosten-utiliteits analyse.

Conform de richtlijnen<sup>3</sup> worden de kosten en effecten na het 1<sup>e</sup> jaar met 4% verdisconteerd. Aangezien in 2006 de nieuwe farmaco-economische richtlijnen van kracht zijn, is ook het effect van 4% verdiscontering voor de kosten en 1.5% voor de effecten bepaald.

In de analyse zijn zowel de totale kosten als effecten berekend en weergegeven. De incrementele kosteneffectiviteitsratio is berekend van erlotinib versus ondersteunende zorg. Aangezien de effectiviteit van docetaxel en erlotinib aan elkaar zijn gelijkgesteld, is deze vergelijking gebaseerd op een kostenminimalisatieanalyse (KMA).

### 4.b. Effectparameters

Het effect van het gebruik van erlotinib voor de behandeling van niet-kleincellig longcarcinoom (NSCLC) stadium IIIB/IV wordt uitgedrukt in het aantal gewonnen levensjaren.

### Werkzaamheid

Er is geen directe vergelijking tussen erlotinib en docetaxel beschikbaar. Om de werkzaamheid van beide behandelingen te kunnen vergelijken zijn de volgende studies gebruikt:

1. Studie BR.21 waarin erlotinib is vergeleken met ondersteunende zorg<sup>3</sup>.
2. de registratiestudie van docetaxel waarin is vergeleken met ondersteunende zorg<sup>4</sup>.

Uit de resultaten van de studies blijkt dat de effectiviteit van erlotinib geringer is dan die van docetaxel. Echter, het verschil in de populatie met betrekking tot ECOG status en historie van behandeling draagt bij tot dit verschil. De fabrikant heeft daarom de effectiviteit van beide behandelingen aan elkaar gelijk gesteld, hetgeen de CFH gerechtvaardigd vindt. Als tweedelijnsbehandeling is de effectiviteit van docetaxel, erlotinib en pemetrexed vergelijkbaar, waarbij het bijwerkingenprofiel van erlotinib gunstiger is. Erlotinib is tevens effectief in patiënten met een slechtere conditie (ECOG-PS 3). In de farmaco-economische evaluatie is vervolgens voor zowel erlotinib als docetaxel uitgegaan van de effectiviteitsdata zoals gevonden voor de totale patiëntenpopulatie in studie BR.21. De effectiviteit van ondersteunende zorg is gebaseerd op de placebo arm van dezelfde studie.

### Bijwerkingen

Het bijwerkingenprofiel van erlotinib versus docetaxel is zeer verschillend, hetgeen gevolgen heeft voor de behandeling van de bijwerkingen. De bijwerkingen ten gevolge van behandeling met erlotinib zijn minder ernstig van aard dan die door behandeling met docetaxel. Docetaxel veroorzaakt een abnormaal verlaagd aantal witte bloedcellen (neutropenie) terwijl erlotinib voornamelijk huiduitslag en diarree als bijwerkingen heeft. Deze indirecte medische kosten zijn dan ook meegenomen in de evaluatie. De incidentie van bijwerkingen is gebaseerd op studie BR.21. Het expert panel heeft zich tevens uitgesproken over het voorkomen van de diverse bijwerkingen bij docetaxel. Deze gegevens zijn meegenomen in de gevoeligheidsanalyse.

#### **4.c. Kosten**

In deze farmaco-economische evaluatie zijn de directe en indirecte medische kosten meegenomen.

Voor het waarderen van de kosten heeft de fabrikant gebruik gemaakt van: de handleiding voor kostenonderzoek, de Z-index, de lijst van kostprijzen en tarieven medische verrichtingen, de tarieflijst zorginstellingen en het Diagnostisch Kompas.

Omdat er tijdens de klinische studies geen gegevens over zorgconsumptie waren verzameld is gebruik gemaakt van een combinatie van gegevens afkomstig uit het statusonderzoek en een expertpanel. Het statusonderzoek omvatte 106 statussen afkomstig uit verschillende (zowel academische als algemene) ziekenhuizen in Nederland. Te weten: Vumc Amsterdam; Jeroen Bosch, Den Bosch; St. Antonius, Nieuwegein; Isala, Zwolle en Alysis in Arnhem. De statussen die werden verzameld hadden betrekking op patiënten met NSCLC die in 2003 een eerstelijns chemotherapie behandeling gehad hadden. Bij aanvang van de 1<sup>e</sup> behandeling had geen van de patiënten een ECOG score hoger dan 2. Omdat soms belangrijke informatie ontbrak zijn uiteindelijk de gegevens gebruikt van 24 patiënten voor docetaxel en 72 patiënten voor ondersteunende zorg. Er lijkt geen sprake van selectiebias te zijn.

Gegevens zijn verzameld met betrekking tot:

- ziekenhuisopnames: duur en frequentie van de opname en aantal poliklinische consulten
- toepassing radiotherapie
- gebruikte chemotherapie, dosering en duur van de kuur
- laboratorium onderzoek
- diagnostische testen

De verkregen gegevens werden vervolgens besproken in een expert panel bestaande uit 10 Nederlandse specialisten (longartsen en radiotherapeuten).

De CFH plaatst de volgende kanttekening bij de uitgevoerde diagnostische testen. Voor het selecteren van de juiste patiëntengroep voor behandeling met erlotinib is detectie van EGFR expressie niveau noodzakelijk met de FISH dan wel IHC test. De kosten van deze testen zouden moeten worden opgenomen bij behandeling met erlotinib.

De kosten voor paramedische hulp zijn door de fabrikant buiten beschouwing gelaten omdat duidelijk inzicht in het consumptie patroon ontbrak. Omdat deze kosten vermoedelijk een gering aandeel hebben in de totale behandelkosten, gaat de CFH hiermee akkoord.

De CFH plaatst een kanttekening ten aanzien van de rapportage van het statusonderzoek. De verdelingen van de zorgconsumptie zijn niet weergegeven. Op basis van de antwoorden van de fabrikant als reactie op de gestelde vragen van de CFH is echter wel meer inzicht gegeven in het percentage van patiënten met maximale waarden van zorgconsumptie, tevens zijn de mediane waarden voor de zorgconsumptie gepresenteerd.

De CFH concludeert dat de kosten op de juiste wijze zijn gewaardeerd en dat de patiënten uit het statusonderzoek overeenkomen met de beoogde studiepopulatie.

#### **4.d. Methode modellering**

Het model is ontwikkeld door het Britse Oxford Outcomes en is in eerste instantie voor Groot-Brittannië toegepast. Het model is gevalideerd door Oxford Outcomes en Roche. Het aangepaste model voor Nederland is wat de aannames betreft door het Nederlandse expert panel gevalideerd. Het model is doorgerekend voor een cohort bestaande uit 731 personen (BR.21 studie). Er is gebruik gemaakt van een MARKOV simulatie. De volgende ziektestadia worden onderscheiden:

- progressievrije (stabiele) ziekte
- progressieve ziekte
- dood

Een uitgebreide beschrijving van de structuur van het model, cyclusduur en inzicht in de gebruikte overgangskansen ontbreekt in de farmaco-economische evaluatie. Op basis van de

antwoorden van de fabrikant als reactie op de gestelde vragen van de CFH is echter wel meer inzicht gegeven in de vertaalslag van de klinische gegevens naar overgangskansen die worden gebruikt in het model. De overgangskansen zijn rechtstreeks gebaseerd op de Kaplan Meier overlevingscurves. Deze curves geven voor iedere maand de overleving weer gedurende de 2-jarige studie-periode. De cyclusduur bedraagt 1 maand. Voor de tijdshorizon van 3 jaar is geëxtrapoleerd met behulp van een Weibull functie.

### Behandeling met erlotinib

Op basis van de klinische studie BR.21<sup>3</sup> heeft de fabrikant de volgende waarden in het model gebruikt (zie tabel 1).

**Tabel 1: resultaten studie BR.21**

Resultaten (mediane)	Erlotinib 150 mg (n = 488)	OZ* (n = 243)	Hazard Ratio (95% CI)	p-waarde
Totale overleving	6.7 maanden	4.7 maanden	0.7 (0.58 – 0.85)	0.001
Respons	9 %	< 1%	-	< 0.001
Duur respons	7.9 maanden	3.7 maanden	-	
Progressievrije overleving	2.2 maanden	1.8 maanden	0.61 (0.51-0.73)	< 0.001
Één-jaars overleving	31%	22%	-	

\* OZ = ondersteunende zorg

### Bijwerkingen

Het voorkomen van bijwerkingen met ernst graad 3-4 is gebaseerd op de resultaten uit studie BR.21 en de registratiestudie van docetaxel<sup>4</sup>. Volgens de fabrikant zijn deze percentages gebruikt als input voor het model (zie tabel 2).

**Tabel 2: voorkomen van bijwerkingen (ernst graad 3-4)**

Bijwerking	Erlotinib (%) <sup>3</sup>	Docetaxel (%) <sup>4</sup>	OZ (%) <sup>3</sup>
Huiduitslag	9	0	0
Diarree	6	2	1
Moeheid	18	17	20
Anorexia	9	7	5
Neutropenie (graad 3)	0	25	0
Neutropenie (graad 4)	0	40	0
Febriele neutropenie	0	2	0
Misselijkheid	3	7	2
Infecties	4	6	2
Stomatitis	0	2	0
Neuropathie	0	4	0

### Aannames voor het model:

- Progressievrije en totale overleving zijn identiek voor erlotinib en docetaxel, en gelijk gesteld aan de gegevens zoals gepubliceerd in de BR.21 effectiviteitsstudie. De CFH gaat hiermee akkoord (zie paragraaf 4b).
- Op het moment dat een patiënt tijdens de initiële behandeling progressief wordt, is terugkeer naar het progressievrije stadium niet meer mogelijk. Deze aanname is gebaseerd op wetenschappelijke publicaties. De CFH vindt deze aanname plausibel.
- Behandeling met medicatie wordt gecontinueerd tijdens de behandeling van bijwerkingen. Een aantal leden van het expert panel voegde hieraan toe dat dit alleen geldt voor de behandeling van niet ernstige bijwerkingen. In het geval van ernstige bijwerkingen, die optreden tijdens of na het toedienen van docetaxel, wordt de

behandeling gestaakt, uitgesteld of met een lagere dosis voortgezet. Omdat hiervoor verder aanvullende gegevens uit de literatuur of praktijk ontbreken is toch in het model uitgegaan van continuering van de behandeling in combinatie met de gemiddelde dosering van docetaxel zoals gevonden in het status onderzoek. De CFH is van mening dat de gekozen methodiek eerder zal leiden tot een overschatting van de kosten waardoor deze aanname conservatief kan worden genoemd.

- Het optreden van een bijwerking heeft geen effect op de overleving en dus ook niet op het tempo waarmee een patiënt achteruitgaat. Over deze aanname waren de meningen binnen het expert panel verdeeld, uiteindelijk was een meerderheid van mening dat deze aanname gegrond was. De CFH concludeert dat deze aanname niet realistisch is voor de behandeling met docetaxel gezien het voorkomen van veelal ernstige bijwerkingen. Voor erlotinib is deze aanname echter wel gerechtvaardigd.
- Behandeling met erlotinib of docetaxel blijft plaatsvinden tot progressie optreedt. Dit resulteerde in een gemiddelde behandelperiode van 132 dagen (4,3 maanden) voor beide produkten, terwijl in de BR.21 studie de mediane progressievrije periode 2,2 maanden was. Vanwege het verschil tussen de mediane en gemiddelde behandelperiode is hier een gevoeligheidsanalyse op uitgevoerd.

#### *Aannames statusonderzoek*

- In die gevallen waarbij in de status wel vermeld staat dat palliatieve radiotherapie is gegeven maar een doseringsschema verder ontbreekt, is uitgegaan van een kuur bestaande uit 10 x 3 Gy. De CFH gaat hiermee akkoord.
- De periode vanaf de start van chemotherapie tot aan overlijden is genomen als de totale periode waarin zorgconsumptie heeft plaatsgevonden. In die gevallen waarbij de patiënt nog leeft is de datum 1/6/05 gehanteerd als einddatum aangezien toen het status onderzoek van start gegaan is. De CFH gaat hiermee akkoord.
- Omdat uit het statusonderzoek blijkt dat voornamelijk het aantal poliklinische bezoeken goed omschreven is, is dit gelijk gesteld aan het aantal specialisten bezoeken. De CFH gaat hiermee akkoord.
- In het status onderzoek zijn geen gegevens vermeld over het aantal huisartsbezoeken, deze kostenpost is derhalve buiten beschouwing gelaten. Aangezien deze kosten – evenals de paramedische kosten- vermoedelijk een gering aandeel hebben in de totale behandelkosten, gaat de CFH hiermee akkoord.
- Omdat voor Den Bosch en Arnhem gebruik is gemaakt van een andere weergave van het aantal uitgevoerde laboratorium onderzoeken zijn deze gegevens in de uiteindelijke analyse niet meegenomen. De overige gegevens voor Den Bosch en Arnhem zijn wel in deze analyse gebruikt. Dit betekent dat bij in totaal 40 statuses (37%) het laboratoriumonderzoek ontbreekt. Hiervoor zou gecorrigeerd kunnen worden in een gevoeligheidsanalyse. De fabrikant geeft aan dat de kosten van laboratoriumonderzoek een relatief kleine kostenpost betreffen, 11-20% van de totale kosten van behandeling, en dat het niet meenemen van deze kosten geen groot effect op de uitkomsten zal hebben.
- Omdat gegevens ontbraken over de zorgconsumptie gerelateerd aan behandeling met erlotinib is deze gelijk gesteld aan de zorgconsumptie van ondersteunende zorg op de ziekenhuiskosten na. De frequentie van deze laatste kostenpost is gebaseerd op die van docetaxel omdat te verwachten is dat vanwege de effectiviteit van erlotinib er minder ziekenhuisopnames nodig zijn dan met ondersteunende zorg. Patiënten met NSCLC zijn ondanks hun ernstige ziekte ambulante. Dit blijkt ondermeer uit de resultaten van het statusonderzoek betreffende frequentie en duur van de ziekenhuisopnames en polikliniekbezoeken. Uit het statusonderzoek blijkt verder dat de ziekenhuiskosten niet bij alle behandelingen gelijk zijn, ondanks het feit dat uiteindelijk alle patiënten overlijden. De ziekenhuiskosten voor docetaxel/ erlotinib zijn beduidend lager dan die voor OZ (€6.000 versus €9.000).

#### 4.e. Gevoeligheidsanalyse

In een gevoeligheidsanalyse worden die variabelen gevarieerd die enige mate van onzekerheid met zich meebrengen. Met behulp van de gevoeligheidsanalyse 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 een gevoeligheidsanalyse een vereiste.

Een aantal univariate en probabilistische gevoeligheidsanalyses is uitgevoerd om de betrouwbaarheid van de gevonden resultaten te bepalen.

De volgende variabelen zijn getest in een univariate gevoeligheidsanalyse:

- Disconteringsvoet: 1.5% voor effecten en 4% voor kosten
- Incidentie bijwerkingen docetaxel: zoals gerapporteerd door het expert panel

Bijwerkingen docetaxel	% klinische studie <sup>3</sup>	% expertpanel
Huiduitslag	0	6
Diarree	2	15
Moeheid	17	42
Anorexia	7	23
Neutropenie (graad 3)	25	43
Neutropenie (graad 4)	40	22
Febriele neutropenie	2	6
Misselijkheid	7	14
Infecties	6	7
Stomatitis	2	17
Neuropathie	4	18

- Zorgconsumptie van erlotinib: voor alle kostenposten gelijk gesteld aan die van docetaxel (inclusief ziekenhuiskosten)
- Behandelduur: Docetaxel behandeling niet gegeven gedurende de gehele progressievrije periode (132 dagen in model) maar alleen voor 3,3 kuren conform het statusonderzoek (i.e. 2.5 maanden). De behandeling van erlotinib wordt in dit geval gelijk gesteld aan 2,2 maanden conform de mediane behandelduur uit de BR.21 studie in plaats van de 4.3 maanden oftewel 6 kuren docetaxel uit basis analyse.
- Variatie in de gebruikte dosering van docetaxel van 110-170 mg/keer, dit is de minimale en maximale toegepaste dosering volgens het status onderzoek.
- Gebruik mediane waarden zorgconsumptie in plaats van gemiddelde waarden voor zowel docetaxel als OZ.
- Zorgconsumptie erlotinib voor alle kostenposten gelijk gesteld aan de gemiddelde frequenties van OZ (inclusief ziekenhuiskosten).
- Univariate analyse voor ziekenhuiskosten op basis van de minimale en maximale waarden voor:
  - Aantal ziekenhuisopnames/maand (docetaxel: 0,08-1,71; OZ: 0,03-3,0)
  - Opnameduur/maand (docetaxel:0,5-9,71; OZ: 0,39-16,0)
  - Aantal polikliniekbezoeken/maand (docetaxel:0,65-4,33; OZ: 0,14-25,0)

De mate van betrouwbaarheid van de gevonden kosteneffectiviteitsratio wordt geanalyseerd door middel van een probabilistische gevoeligheidsanalyse en wordt uitgedrukt in 95% betrouwbaarheidsintervallen en gepresenteerd met behulp van een kosteneffectiviteit acceptatie curve. De onzekerheid werd geschat door middel van een 2<sup>e</sup> orde Monte Carlo simulatie (cohort simulatie, 2000 herhalingen) waarbij  $\beta$ -pert-verdelingen werden gebruikt



voor zorgconsumptie zoals gevonden in het status onderzoek en  $\gamma$ -verdelingen werden gebruikt voor de overleving en progressievrije periode.

In de initiële probabilistische gevoeligheidsanalyses werd uitgegaan van een normale verdeling voor de zorgconsumptie parameters ( $\beta$  distributie). Uit de resultaten van het statusonderzoek blijkt dat de zorgconsumptie niet normaal verdeeld is. De mediane waarden voor zorgconsumptie bij docetaxel zijn in vrijwel alle gevallen lager dan het gemiddelde wat een positief scheve verhouding inhoudt, een klein deel van de patiënten is verantwoordelijk voor een hoge mate van zorgconsumptie. De mediane waarden voor zorgconsumptie bij OZ zijn in alle gevallen lager dan het gemiddelde.

Om verdeling van de zorgconsumptie beter te laten aansluiten bij de empirische gegevens uit het statusonderzoek heeft de fabrikant een  $\beta$ -pert distributie voor elk van de zorgconsumptie parameters bepaald. Deze  $\beta$ -pert distributie was gebaseerd op het minimum, maximum, de meest aannemelijke gemiddelde waarde en twee additionele meetpunten tussen het gemiddelde en minimum dan wel maximum. Op deze manier werd de mate en vorm van de scheve verdeling bepaald. Vervolgens werd uitgegaan van deze  $\beta$ -pert distributie voor de zorgconsumptie parameters in de probabilistische gevoeligheidsanalyses.

Voor de probabilistische analyse heeft de fabrikant  $\gamma$ -verdelingen gebruikt voor de overgangskansen 'overleving' en 'progressievrije periode'. De keuze voor de  $\gamma$ -verdeling wordt niet nader onderbouwd.

## 5. Uitkomsten

Hieronder worden de uitkomsten weergegeven zoals deze door de fabrikant in het farmaco-economische dossier zijn weergegeven.

### 5.a. Effecten

Voor een tijdshorizon van 2 jaar resulteerde behandeling met erlotinib in een gemiddelde levenswinst van 1,8 maanden in vergelijking tot ondersteunende zorg. Voor een tijdshorizon van 3 jaar gaat het om een gemiddelde levenswinst van 2,6 maanden (zie tabel 3).

**Tabel 3. Effect van de diverse behandelingen op het gemiddelde aantal gewonnen levensjaren/maanden per tijdperiode**

	Erlotinib / docetaxel *	Ondersteunende zorg	Incrementele effecten: chemotherapie versus ondersteunende zorg
<b>Gewonnen levensjaren: gemiddeld (range)</b>			
2-jaars periode (jaren)	0.77 (0.71 – 0.83)	0.62 (0.55 – 0.69)	0.15
2-jaar periode (maanden)	9.2 (8.52 – 9.96)	7.4 (6.6 – 8.28)	1.8
3-jaars periode (jaren)	0.84 (0.76 – 0.91)	0.62 (0.55 – 0.69)	0.22
3-jaars periode (maanden)	10 (9.12 – 10.92)	7.4 (6.6 – 8.28)	2.6

\* de effecten van erlotinib zijn gelijk gesteld aan docetaxel

### 5.b. Kosten

In tabel 4 en 5 zijn de totale gemiddelde kosten per patiënt voor behandeling met erlotinib, docetaxel en ondersteunende zorg weergegeven. Behandeling met erlotinib is gedurende de 2-jaars studieperiode € 1.626 goedkoper dan docetaxel en € 6.772 duurder dan ondersteunende zorg. Voor de periode van 3 jaar is behandeling met erlotinib € 1.503 goedkoper dan docetaxel en € 7.986 duurder dan ondersteunende zorg.

**Tabel 4: Vergelijking van de totale gemiddelde kosten (€) per patiënt voor behandeling met erlotinib en docetaxel**

Tijdshorizon	Erlotinib	Docetaxel	Incrementele kosten
2-jaars periode	€ 22.222	€ 23.848	- € 1.626
3-jaars periode	€ 23.436	€ 24.939	- € 1.503

**Tabel 5: Vergelijking van de totale gemiddelde kosten (€) per patiënt voor behandeling met erlotinib en ondersteunende zorg**

tijdshorizon	Erlotinib	Ondersteunende Zorg	Vershil
2-jaars periode	€ 22.222	€ 15.450	€ 6.772
3-jaars periode	€ 23.436	€ 15.450	€ 7.986

Uitgaande van het gemiddeld aantal gewonnen levensmaanden (tabel 3) en gemiddelde totale behandelkosten (tabel 4 en 5) en na extrapolatie voor 3 jaar, resulteert dit in de volgende gemiddelde kosten van behandeling:

- docetaxel: €2.494 / per gewonnen levensmaand
- erlotinib: €2.344 / per gewonnen levensmaand
- ondersteunende zorg: €2.088 / per gewonnen levensmaand

Dit betekent dat de totale gemiddelde behandelkosten per gewonnen levensmaand na extrapolatie voor 3 jaar, voor de behandeling met erlotinib €256 hoger zijn ten opzichte van behandeling met ondersteunende zorg.

De belangrijkste kostenpost voor ondersteunende zorg zijn de ziekenhuiskosten (5%), terwijl voor erlotinib en docetaxel de medicatiekosten de belangrijkste kostenpost vormen (38%).

De medicatiekosten voor de behandeling van bijwerkingen vormen slechts een gering percentage van het totaal (3-8%). De overige kosten gerelateerd aan de bijwerkingen zijn opgenomen in de ziekenhuiskosten.

### **5.c. Incrementele Kosten-Effectiviteitsratio (IKER)**

De fabrikant concludeert dat behandeling met erlotinib ten opzichte van docetaxel gemiddeld €1500 goedkoper is, waardoor erlotinib tot kostenbesparing leidt wanneer men uitgaat van gelijke effectiviteit.

Op een kwalitatieve manier vergelijkt de fabrikant behandeling met erlotinib en pemetrexed. De medicatiekosten van pemetrexed zijn bijna 2 keer zo hoog als die van erlotinib.

Aangezien de effectiviteit van beide behandelingen hetzelfde is kan worden geconcludeerd dat erlotinib in vergelijking tot pemetrexed in hoge mate kostenbesparend is (zie het farmacotherapeutische rapport).

In tabel 6 wordt een overzicht gegeven van de incrementele kosten-effectiviteitsratio (IKER) voor erlotinib versus ondersteunende zorg. De IKER is €45.791 (2-jaars periode) dan wel €37.059 (3-jaars periode).

**Tabel 6. Incrementele Kosten Effectiviteits Ratio (IKER) per gewonnen levensjaar voor erlotinib versus ondersteunende zorg (0 % discontering)**

	IKER (0%)
2-jaars periode	€ 45.791
3-jaars periode	€ 37.059

### **5.d. Gevoeligheidsanalyse**

Diverse tabellen voor de deterministische gevoeligheidsanalyses en een tabel voor de probabilistische gevoeligheidsanalyse zijn weergegeven in het dossier.

In tabel 7A en 7B worden de resultaten van de univariate gevoeligheidsanalyses weergegeven. Naast de gepresenteerde analyses is ook het effect van disconteren op kosten (0%; 4%) en effectparameters (0%;1.5%) onderzocht, met als resultante dat disconteren geen effect heeft op de uitkomst van de economische evaluatie.

**Tabel 7A. Deterministische gevoeligheidsanalyse**

	Incidentie bijwerkingen volgens expert panel	Zorgconsumptie erlotinib gelijk aan docetaxel voor alle kostenposten	Dosering docetaxel min/max (110 – 170 mg)	Behandeling gelijk met BR21 en statusonderzoek: mediane behandelduur 2,2 mnd.
Erlotinib / docetaxel IKER 2 jaar periode	Kosten-besparend	Kosten-besparend	Kosten-besparend *	Kosten-besparend
Erlotinib / docetaxel IKER 3 jaar periode	Kosten-besparend	Kosten-besparend	Kosten-besparend *	Kosten-besparend
Erlotinib / OZ IKER 2 jaar periode	€ 45.791	€ 30.176	€ 45.791	€ 16.353
Erlotinib / OZ IKER 3 jaar periode	€ 37.059	€ 25.359	€ 37.059	€ 16.698

\* Kosten-besparend tenzij 110 mg (in 8.3% van de met docetaxel behandelde patiënten)

**Tabel 7B. Deterministische gevoeligheidsanalyse**

	Mediaan zorg consumptie ipv gemiddelde	Ziekenhuiszorg erlotinib gelijk aan OZ	Variatie frequentie ziekenhuisopname min/max waarden statusonderzoek	Variatie duur ziekenhuisopname min/max waarden statusonderzoek	Variatie aantal polikliniek bezoeken min/max waarden statusonderzoek
Erlotinib / docetaxel IKER 2 jaar periode	Kosten-besparend	Docetaxel Kosten-besparend	Kosten-besparend	Kosten-besparend	Kosten-besparend
Erlotinib / docetaxel IKER 3 jaar periode	Kosten-besparend	Docetaxel Kosten-besparend	Kosten-besparend	Kosten-besparend	Kosten-besparend
Erlotinib / OZ IKER 2 jaar periode	€63.982	€83.835	-€71.991/-€68.548	-€17.206/-€67.177	-€29.053/-€51.578
Erlotinib / OZ IKER 3 jaar periode	€47.730	€65.564	-€39.042/-€25.359	-€820/-€50.409	-€13.628/-€40.572

#### KMA van erlotinib versus docetaxel

Erlotinib is in alle analyses kostenbesparend ten opzichte van behandeling met docetaxel, tenzij de ziekenhuiskosten van erlotinib gelijk gesteld worden aan die van OZ. In dat geval is docetaxel kostenbesparend. Gezien de vergelijkbare effectiviteit en het bijwerkingenprofiel van docetaxel is het in de praktijk niet realistisch te veronderstellen dat erlotinib een hogere ziekenhuiszorg dan docetaxel zal hebben.

#### Kosteneffectiviteit van erlotinib versus OZ

Als de mediaan in plaats van het gemiddelde wordt gebruikt voor de zorgconsumptie dan verandert de IKER in het nadeel van erlotinib. De ziekenhuiskosten vormen een grote kostenpost, verwacht werd dat deze kosten een aanzienlijke impact op de IKER hebben. De gevoeligheidsanalyses tonen dit aan: de IKER is gevoelig voor variatie in de ziekenhuiskosten. Het grootste effect is zichtbaar als de ziekenhuiszorg van erlotinib gelijkgesteld wordt aan OZ, dit lijkt echter geen realistisch scenario (zie hierboven).

De resultaten (met 95% betrouwbaarheidsinterval) van de probabilistische gevoeligheidsanalyse staan weergegeven in tabel 8.

Wanneer wordt uitgegaan van de meer realistische verdeling van de zorgconsumptie ( $\beta$ -pert distributie), is de spreiding in de kosten minder groot. Dit resulteert in een IKER met een kleiner betrouwbaarheidsinterval ten opzichte van de initiële analyse (zorgconsumptie  $\beta$  distributie). De aanpassing heeft geen effect op de uitkomsten van de analyse: erlotinib blijft kostenbesparend ten opzichte van docetaxel. Ook de puntschatting van de IKER erlotinib versus OZ is ongeveer hetzelfde, de spreiding rond deze puntschatting is echter aanzienlijk kleiner. De IKER is robuuster geworden.

De uitkomsten van de probabilistische analyse zijn ook gepresenteerd in een 'scatterplot' en een kostenacceptatiecurve. Uit de 'scatterplot' blijkt dat bij een 'willingness-to-pay' (WTP) van €50.000/gewonnen levensjaar erlotinib in ruim 80% van de gevallen kosteneffectief is ten opzichte van OZ. Uit de kostenacceptatiecurve blijkt dat bij een WTP van €37.000/gewonnen levensjaar of hoger erlotinib kosteneffectiever is dan OZ en docetaxel; bij een WTP lager dan €37.000/gewonnen levensjaar is OZ de meest kosteneffectieve behandeling. Hieruit volgt dat docetaxel in alle gevallen de minst kosteneffectieve behandeling is.

De fabrikant concludeert dat behandeling met erlotinib goedkoper is dan behandeling met docetaxel (uitgaande van gelijke effectiviteit). De gepresenteerde uitkomsten zijn redelijk robuust; alleen in het geval van een lage dosering docetaxel (110 mg per keer) en bij het, niet erg realistische, gelijkstellen van de ziekenhuiscost van erlotinib aan OZ verandert de uitkomst in het voordeel van docetaxel. Echter als de duur van de behandeling met docetaxel en erlotinib wordt gevarieerd naar een meer realistische behandelingsduur van 2,2 maanden, overeenkomend met ongeveer 3 kuren docetaxel, dan is het verschil in kosten tussen behandeling met erlotinib en docetaxel marginaal (€19.048 versus €19.077). Een behandelduur van 3 kuren docetaxel is realistisch (BR.21 studie mediane behandelduur 2,2 maanden en statusonderzoek gemiddeld 3,3 kuren). De CFH vraagt zich af waarom niet voor een realistische behandelduur in de 'basecase' analyse is gekozen, en vraagt zich af of de uitkomst 'erlotinib in de meeste gevallen kostenbesparend' wel zo valide is. In de gepresenteerde probabilistische analyse gebaseerd op de behandelduur in Nederland zijn de resultaten consistent met de deterministische analyse, er is echter sprake van een grote spreiding in de uitkomsten.

De fabrikant concludeert verder dat behandeling met erlotinib versus OZ kosteneffectief is bij een WTP van €37.000/gewonnen levensjaar of hoger. De IKER erlotinib versus OZ €37.059 blijkt redelijk robuust te zijn in zowel de deterministische- als de probabilistische gevoeligheidsanalyses; de IKER is gevoelig voor variatie in de behandelingsduur van erlotinib en de ziekenhuiscosten.

**Tabel 8: Probabilistische gevoeligheidsanalyse  
Zorgconsumptie positief scheve verdeling (β-pert distributie)**

	Erlotinib	Docetaxel	ondersteunende zorg
Effecten 2 jaar	0.77 (0.71 - 0.83)	0.77 (0.71 - 0.83)	0.62 (0.55 - 0.69)
Effecten 3 jaar	0.84 (0.76 - 0.92)	0.84 (0.76 - 0.92)	0.62 (0.55 - 0.69)
Kosten 2 jaar	€ 22.310 (€18.811 - €26.384)	€ 23.866 (€20.940 - €26.985)	€15.506 (€10.812 - €21.106)
Kosten 3 jaar	€ 23.523 (€ 19.658 - € 28.203)	€ 24.960 (€21.688 - €28.532)	€15.506 (€10.812 - €21.106)
IKER 2 jaar	-	Kostenbesparend	€46.463 (€13.377 -
IKER 3 jaar	-	Kostenbesparend	€177.168)
			€37.551 (€12.621 - €72.960)

## 6. Overwegingen en conclusie

De geclaimde effectiviteit van erlotinib wordt door de CFH onderschreven. Het klinisch effect van erlotinib is afhankelijk van biologische eigenschappen van de tumor, zoals expressie van de epidermale groeifactorreceptor, en andere patiëntkarakteristieken (zie farmacotherapeutisch rapport). Selectie van de juiste patiëntengroep voor behandeling met erlotinib lijkt dus essentieel. In dit kader vindt de CFH het informatief om de doelmatigheid van erlotinib in relevante subgroepen patiënten met NSCLC stadium IIIB/IV te analyseren. De studie is vanuit het maatschappelijk perspectief uitgevoerd: de relevante kostencategorieën zijn in de analyse meegenomen en de gemaakte keuzen zijn door de fabrikant goed onderbouwd

De fabrikant concludeert dat behandeling met erlotinib ongeveer €1.500 goedkoper is dan behandeling met docetaxel (uitgaande van gelijke effectiviteit). De gepresenteerde uitkomsten zijn redelijk robuust. Echter als de duur van de behandeling met docetaxel en erlotinib wordt gevarieerd naar een meer realistische behandelingsduur van 2,2 maanden dan is het verschil in kosten tussen de twee behandelingen minimaal. De CFH vraagt zich af of de uitkomst 'erlotinib in de meeste gevallen kostenbesparend' wel zo valide is.

De fabrikant concludeert verder dat behandeling met erlotinib versus ondersteunende zorg kosteneffectief is bij een 'willingness-to-pay' van €37.000/gewonnen levensjaar of hoger. De incrementele kosten effectiviteits ratio van erlotinib versus ondersteunende zorg €37.059 blijkt redelijk robuust te zijn in zowel de deterministische- als de probabilistische gevoeligheidsanalyses; de IKER is gevoelig voor variatie in de behandelingsduur van erlotinib en de ziekenhuiskosten.

Op basis van onderhavige farmaco-economische evaluatie concludeert de CFH dat de doelmatigheid van behandeling met erlotinib voor patiënten met NSCLC stadium IIIB/IV versus docetaxel en ondersteunende zorg redelijk onderbouwd is. Bij de uitkomst van de kostenminimalisatie studie erlotinib versus docetaxel plaatst de CFH nog een kanttekening: wat is de impact van de behandelingsduur op de uitkomst. Verder is de CFH van mening dat het niet ondenkbaar is dat de behandeling met erlotinib voor bepaalde subgroepen van patiënten met NSCLC stadium IIIB/IV nog kosteneffectiever kan zijn.

## 7. Literatuur

---

<sup>1</sup> Brief CVZ (kenmerk FARM/25056492, datum 27 mei 2005) betreffende bindend advies vergelijkende behandeling erlotinib.

<sup>2</sup> College voor zorgverzekeringen. Richtlijnen voor farmaco-economisch onderzoek. Amstelveen; 1999.

<sup>3</sup> Shepherd FA, Pereira JR, Ciuleanu T, Tan EH, Hirsh V, Thongprasert S et al.; Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer. *New England Journal of Medicine* 2005; 353: 123-32.

<sup>4</sup> Shepherd FA, Dancey J, Ramlau R, Mattson K, Gralla R, O'Rourke M et al.; Prospective randomized trial of docetaxel versus best supportive care in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-based chemotherapy. *J Clin Oncol* 2000; 18(10): 2095-103.

## Farmacotherapeutisch rapport erlotinib (Tarceva®)

### 1. Samenvatting

De Commissie Farmaceutische Hulp (CFH) heeft een farmacotherapeutisch rapport vastgesteld voor het geneesmiddel erlotinib (Tarceva®). Voor de bepaling van de therapeutische waarde is erlotinib vergeleken met docetaxel (Taxotere®) en pemetrexed (Alimta®). Zij komt tot de conclusie dat erlotinib effectief gebleken is bij de behandeling van patiënten met lokaal gevorderd (stadium IIIB) of gemetastaseerd (stadium IV) niet-kleincellig longcarcinoom (NSCLC) na één of twee voorgaande behandelingen met chemotherapie (waarvan tenminste 1 op basis van een platinaverbinding). Vanwege de zeer slechte prognose van de ziekte kan aan de geringe overlevingswinst van twee maanden therapeutische waarde worden toegekend. Epidemiologische data geven aan dat het gebruik van erlotinib vooral zinvol is bij vrouwen met vergevorderd NSCLC, bij patiënten met een bronchioalveolair- of adenocarcinoom, bij patiënten die nooit hebben gerookt en bij patiënten van Oost-Aziatische afkomst. Biologische eigenschappen van de tumor die de kans op een therapeutisch effect vergroten zijn niet alleen een voldoende expressie van epidermale groeifactorreceptoren (EGFR) maar ook de aanwezigheid van activerende mutaties in het EGFR-gen. K-ras mutatie in de tumorcellen leidt daarentegen tot resistentie tegen erlotinib.

Andere middelen die voor de chemotherapeutische behandeling van vergevorderd NSCLC stadium IIIB/IV kunnen worden gebruikt zijn docetaxel en pemetrexed. Op basis van gepubliceerde onderzoeksgegevens is de effectiviteit van deze middelen als tweedelijnsbehandeling vergelijkbaar met die van erlotinib. Als derdelijnsbehandeling lijkt docetaxel echter minder effectief te zijn dan erlotinib. Pemetrexed is tot nu toe niet als derdelijnsbehandeling onderzocht.

Door de geringe hematologische toxiciteit is het bijwerkingenprofiel van erlotinib gunstiger dan dat van docetaxel. Kenmerkende bijwerkingen van erlotinib zijn een soms ernstige huiduitslag en diarree. In tegenstelling tot pemetrexed leidt een behandeling met erlotinib niet tot hematologische bijwerkingen. Hoewel pemetrexed geen huiduitslag veroorzaakt kan op basis van de literatuur geen verdere vergelijking tussen erlotinib en pemetrexed worden gemaakt. Door de behandeling met erlotinib wordt het optreden van een aantal voor NSCLC karakteristieke ziekteverschijnselen uitgesteld en treedt een verbetering op van het lichamelijk functioneren en de algemene kwaliteit van leven. In tegenstelling tot docetaxel en pemetrexed kan erlotinib oraal worden gebruikt.

#### ***Eindconclusie therapeutische waarde***

Bij de behandeling van vergevorderd NSCLC stadium IIB/IV heeft erlotinib ten opzichte van docetaxel en pemetrexed een therapeutische meerwaarde. In het bijzonder lijkt erlotinib zinvol te kunnen worden gebruikt bij vrouwen met vergevorderd NSCLC, patiënten met een bronchioalveolair- of adenocarcinoom, patiënten die nooit hebben gerookt en patiënten van Oost-Aziatische afkomst. Zo mogelijk dienen daarbij voldoende EGFR te zijn aangetoond. De responskans op erlotinib is hoger bij patiënten met een activerende mutatie in het EGFR-gen. K-ras mutatie in de tumorcellen leidt tot resistentie tegen erlotinib.

## 2. Inleiding

<b>Geneesmiddel</b>	Erlotinib
<b>Samenstelling</b>	Erlotinib, 25, 100 of 150 mg (als erlotinibhydrochloride) met hulpstoffen in de vorm van een filmomhulde tablet.
<b>Geregistreerde indicatie</b>	De behandeling van patiënten met lokaal gevorderd of gemetastaseerd niet-kleincellig longkanker stadium IIB/IV na falen van tenminste één voorafgaand chemotherapie regime.
<b>Dosering</b>	150 mg per dag. Bij aanpassing van de dosis dient de dagdosering in stappen van 50 mg te worden vermindert.
<b>Werkingsmechanisme</b>	Erlotinib remt de intracellulaire fosforylering van de epidermale groeifactorreceptor (EGFR/HER1) door tyrosinekinase. EGFR komen vooral op het celoppervlak van kankercellen tot expressie. EGF is betrokken bij het ontstaan van tumoren en de groei van kankercellen. Remming van de signaaloverdracht van de EGFR door erlotinib is geassocieerd met stasis en/of celdood.
<b>Bijzonderheden</b>	Docetaxel en pemetrexed (alleen voor de indicatie mesothelioom) zijn toegelaten tot de CTG-ZAIO beleidsregel 'dure intramurale geneesmiddelen'.

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

## 3. Uitgangspunten beoordeling

Niet-kleincellig longkanker (NSCLC) behoort tot één van de in Nederland meest voorkomende maligne ziekten. Jaarlijks wordt bij ongeveer 9.000 patiënten longkanker vastgesteld. In circa 80% van de gevallen gaat het om NSCLC dat overwegend bij mannen voorkomt (man-vrouw ratio: 4:1). Er zijn vier vormen van NSCLC: plaveiselcel-, adeno-, grootcellig en gemengd kleincellig carcinoom. Bij de meeste patiënten (ca. 75%) wordt de ziekte pas gediagnosticeerd als deze al vergevorderd of gemetastaseerd is. De mediane overleving bij diagnose bedraagt acht maanden. Na vijf jaar is nog 13% van alle patiënten in leven. Voor patiënten met vergevorderd NSCLC ligt dit percentage op minder dan 5%. Door de jaren heen zijn deze cijfers maar in beperkte mate verbeterd (CBO Richtlijn NSCLC 2004<sup>1</sup>; website VIKC, data 1989-2004<sup>2</sup>).

In de vroege stadia (I en II, soms ook nog IIIA) wordt NSCLC voornamelijk behandeld met chirurgie en radiotherapie. Chemotherapie wordt doorgaans pas in een meer gevorderd stadium (III) aan de behandeling toegevoegd. Tegenwoordig bestaat deze uit een platinaverbinding (carbo- of cisplatine) in combinatie met gemcitabine, een taxaan (docetaxel of paclitaxel), of vinorelbine. In een lokaal gevorderd stadium (IIIB) of bij metastasering (IV) is de behandeling niet meer curatief maar palliatief. Behalve het bieden van ondersteunende zorg wordt hierbij ook gebruikt gemaakt van levensverlengende chemotherapie op basis van een platinaverbinding (zo mogelijk 3 of 4 cycli)<sup>1</sup>. In deze stadia van NSCLC is chemotherapie nog maar matig effectief en voor wat betreft het resultaat sterk afhankelijk van de (algemene) conditie van de patiënt<sup>1</sup>. Voorspellende parameters zijn onder meer de ECOG performance score (ECOG-PS; score van 0 [=niet gehinderd door de ziekte] tot



4 [=zeer slecht]), de leeftijd (resultaat < 65 jr beter dan > 65 jr), het type NSCLC, het resultaat van de voorgaande behandeling en het gewichtsverlies in de tijd voorafgaande aan de behandeling<sup>1</sup>.

De EGFR (of de humane epidermale groeifactorreceptor type I [HER1]) komt vooral bij kankercellen tot expressie. EGF speelt een belangrijke rol bij de ontwikkeling van onder meer borstkanker en NSCLC<sup>1</sup> (Giaccone 2005<sup>3</sup>; Baselga & Arteaga<sup>4</sup>). EGFR-tyrosinekinaseremmers als erlotinib en gefitinib grijpen onder meer aan op de signaaloverdracht van de EGFR door de binding van ATP in het kinase domein te bezetten. De receptor wordt hierdoor niet meer gefosforyleerd en de signaaloverdracht stopt. Remming is geassocieerd met stasis en celdood waardoor het komt tot een afname van de tumorgroei<sup>3,4</sup>. Doordat het werkingsmechanisme van EGFR-tyrosinekinaseremmers verschilt van dat van klassieke cytostatica hebben deze middelen een alternatief aangrijpingspunt voor de behandeling van NSCLC<sup>1,3,4</sup>.

### **3.a. Toepassingsgebied**

Erlotinib is geregistreerd voor de behandeling van patiënten met lokaal gevorderd (stadium IIIB) of gemetastaseerd (stadium IV) NSCLC na het falen van tenminste één voorafgaande chemotherapeutische behandeling (1B tekst<sup>5</sup>).

Uitgaande van de CBO-behandelrichtlijn gaat het hierbij om patiënten die na een eerstelijns palliatieve behandeling op basis van een platinaverbinding in aanmerking komen voor een tweedelijnsbehandeling zonder platinaverbinding (docetaxel of pemetrexed) of die na een tweedelijnsbehandeling alleen nog voor ondersteunende zorg in aanmerking komen<sup>1</sup>.

### **3.b. Keuze vergelijkende behandeling**

Behalve erlotinib zijn ook docetaxel en pemetrexed geregistreerd voor de behandeling van patiënten met lokaal gevorderd of gemetastaseerd NSCLC die niet meer in aanmerking voor verdere palliatieve behandeling met chemotherapie op basis van een platinaverbinding<sup>6,7</sup>.

Op basis van de geregistreerde indicaties kan erlotinib bij patiënten met een nog enigszins redelijke conditie (ECOG-PS  $\leq$  2) worden ingezet als alternatief voor een tweedelijnsbehandeling met docetaxel of pemetrexed of in de derde lijn wanneer een behandeling docetaxel of pemetrexed heeft gefaald. Hierbij lijkt het te verwachten resultaat van de behandeling te zijn gerelateerd aan bepaalde kenmerken op groepsniveau (zie 4., 5, en 6.) en de dichtheid van EGFR, de aanwezigheid van activerende mutaties in het EGFR-gen en K-ras mutatie in de tumor (6.).

### **3.c. Methodiek van beoordeling**

Bij de beoordeling is gebruik gemaakt van onderzoeksresultaten die zijn opgenomen in het EPAR<sup>8</sup>, de 1B tekst<sup>5</sup> en/of zijn gepubliceerd in gerenommeerde (peer-reviewed) tijdschriften. Ten behoeve van de beoordeling is op 15 november 2005 de literatuur onderzocht (Medline via PUB-Med en de Cochrane Library). Zoekterm was erlotinib al of niet in combinatie met non-small-cell lung cancer of NSCLC, tyrosine kinase inhibitors, docetaxel, gefitinib, cis- en carboplatine en pemetrexed. Het onderzoek leverde een aantal aanvullende referenties op<sup>11,12,19-26,27-33</sup>.

## **2. Therapeutische waarde**

De therapeutische waarde van erlotinib (Tarceva®) is beoordeeld op de criteria werkzaamheid, effectiviteit, bijwerkingen, kwaliteit van leven, ervaring, toepasbaarheid en gebruiksgemak.

Ten behoeve van de registratie is het effect van erlotinib in een dosering van éénmaal daags 150 mg bij patiënten met gevorderd NSCLC onderzocht door middel van een klein (N=52) niet-gerandomiseerd fase-II onderzoek (Perez-Soler et al. 2004<sup>9</sup>) en een groot (N=731) gerandomiseerd en placebo-gecontroleerd fase III onderzoek (erlotinib : placebo = 2 : 1), de BR.21 trial (Shepherd et al. 2005<sup>10</sup>). Placebo-behandelde patiënten kregen hierbij de best mogelijke ondersteunende zorg (OZ).

De uitkomsten van een tweetal fase III onderzoeken waarbij erlotinib werd toegevoegd aan de eerstelijnsbehandeling van lokaal gevorderd of gemetastaseerd NSCLC - de combinatie carboplatine/paclitaxel (TRIBUTE; Herbst et al. 2005<sup>11</sup>) en de combinatie cisplatine/gemcitabine (TALENT; Gatzemeier et al. 2004<sup>12</sup>) - hebben niet geleid tot een registratie van erlotinib voor deze indicatie omdat door toevoeging van erlotinib aan de combinatiechemotherapie geen therapeutisch voordeel werd bereikt. Vanwege de voor erlotinib waargenomen bijwerkingen en voor de vaststelling van de therapeutische waarde van de geregistreerde indicatie zijn de uitkomsten van deze en andere eerder met erlotinib uitgevoerde onderzoeken echter wel belangrijk<sup>5,8,9,11,12</sup>.

Voor een vergelijking van erlotinib met docetaxel en pemetrexed zijn de uitkomsten van een viertal (registratie-) onderzoeken van belang (Shepherd et al. 2000<sup>13</sup> [fase III: docetaxel 100/75 mg/m<sup>2</sup> vs OZ]; Fossella et al. 2000<sup>14</sup> [fase III: docetaxel 100/75 mg/m<sup>2</sup> vs vinorelbine of ifosfamide]; Quoix et al. 2004<sup>15</sup> [fase II: docetaxel 100/75 mg/m<sup>2</sup>] en Hanna et al. 2004<sup>16</sup> [fase III: pemetrexed 500 mg/m<sup>2</sup> vs. docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup>]).

#### **4.a. Werkzaamheid**

De werkzaamheid van antineoplastische middelen bij de behandeling van solide tumoren wordt beoordeeld aan de hand van een viertal uitkomsten (RECIST criteria): complete respons (CR), partiële respons (PR), stabilisatie (SD) en progressie (PD) van de ziekte (Therasse et al. 2000<sup>17</sup>).

Bij het fase-II onderzoek hadden alle patiënten (gem. leeftijd: 62 jr) tenminste één voorafgaande behandeling met platina-bevattende chemotherapie ondergaan en een ECOG-PS van 0-2. Expressie van EGFR was aangetoond bij alle patiënten. De behandeling duurde minimaal 8 en maximaal 52 weken tot progressie van de ziekte of het ontstaan van onacceptabele toxiciteit. Bij 12% van de patiënten werd een objectieve respons (OR: CR+PR) waargenomen met een mediane duur van 20 weken. Bij 39% van de patiënten leidde de behandeling tot stabilisatie (SD)<sup>9</sup>.

Bij het BR.21 onderzoek had de helft van de patiënten (60% < 65 jr; mediane leeftijd: E: 62 jr; P: 59 jr) één eerdere behandeling met een voornamelijk (> 90%) platina-bevattende chemotherapie ondergaan. De andere helft was eerder met twee of drie lijnen chemotherapie behandeld. Bij de helft van de patiënten was er sprake van een adenocarcinoom. De meeste patiënten hadden een ECOG-PS van één (E: 52%; P: 54%) of twee (E: 26; P: 23%). In beide groepen had 9% een ECOG-PS van drie. Expressie van EGFR was onderzocht bij 31 (E) respectievelijk 35% (P) van de patiënten (E: 16% EGFR+; P: 20% EGFR+)<sup>10</sup>. Resultaten zijn weergegeven in tabel 1. Erlotinib was significant werkzamer dan placebo (CR+PR+SD: 44,0 vs 27,5%; P=0,004)<sup>8,10</sup>. Het behandelresultaat van erlotinib was trendmatig beter bij EGFR-positieve dan bij EGFR-negatieve patiënten (OR: 11,6 vs 3,2%; P = 0,1). Een significant gunstige responsrelatie werd gevonden voor Aziatische patiënten, vrouwen, patiënten met een adenocarcinoom en nooit-rokers<sup>8,10</sup>.

*Discussie:* bij een beperkt maar in vergelijking tot placebo groot aantal patiënten, leidt de behandeling met erlotinib tot een verbetering van de ziekte-toestand. Bij iets meer dan éénderde van de patiënten wordt het voortschrijden van de ziekte tijdelijk gestopt. Bij ongeveer de helft van de patiënten heeft erlotinib echter geen overtuigend gunstig effect.

Tabel 1. Werkzaamheid van erlotinib bij patiënten met vergevorderd NSCLC (Shepherd et al 2005<sup>10</sup>).

	Erlotinib	Placebo	P waarde
Aantal geëvalueerde patiënten met tenminste 1 (radiologisch) aantoonbare laesie (meetbare ziekte)	427 (88%)	211 (87%)	
Complete Response	4 (0,9%)	1 (< 0,5%)	NB
Partial Response	34 (8,0%)	1 (< 0,5%)	< 0,001
Stable Disease	150 (35,1%)	56 (26,5%)	< 0,001
Progressive Disease	239 (56,0%)	153 (72,5%)	NB
Mediane responsduur (weken)	34,3	15,9	NB

NB: niet bekend.

**Conclusie:** bij iets minder dan de helft van de patiënten vermindert de behandeling met erlotinib het voortschrijden van de ziekte of treedt er verbetering van de ziekte toestand op.

#### 4.b. Effectiviteit

De (mediane) tijd tot progressie (TTP) en de (mediane) progressievrije overleving (PFS) worden beschouwd als intermediaire parameters voor de effectiviteit. De (mediane) totale overleving (OS) is hiervoor de definitieve maat. In voorkomende gevallen kan bij een voldoende lange onderzoeksduur de progressievrije overleving als surrogaatparameter worden gebruikt (Note for Guidance 2005)<sup>18</sup>.

In het BR.21 onderzoek was de totale overleving het primaire eindpunt. Secundaire eindpunten waren onder meer de progressievrije overleving, de mate en duur van de respons (4.a.) en de kwaliteit van leven (4.d.)<sup>10</sup>. Bij met erlotinib behandelde patiënten was zowel de progressievrije overleving als de over een periode van twee jaar gemeten totale overleving significant langer dan bij met placebo behandelde patiënten (tabel 2.). Ten opzichte van placebo was het voor de stratificatiefactoren en EGFR-status gecorrigeerde risico (HR) op respectievelijk progressie en overlijden significant verlaagd: HR<sub>prog</sub>: 0,61 (95% BI: 0,51-0,73) en HR<sub>overlijden</sub>: 0,73 (95% BI: 0,60-0,87)<sup>8,10</sup>. De actuaireel berekende éénjaarlijkse overlevingspercentages voor met erlotinib en placebo-behandelde patiënten bedroegen respectievelijk 31,2 en 21,5%<sup>8,10</sup>. Voor de totale overleving werd een goede correlatie gevonden voor Aziatische patiënten, patiënten met een adenocarcinoom en nooit-rokers<sup>8,10</sup>.

Tabel 2. Effectiviteit van erlotinib bij patiënten met vergevorderd NSCLC (Shepherd et al.<sup>10</sup>).

	Erlotinib	Placebo	P waarde
Aantal patiënten	488	243	
Mediane progressievrije overleving:			
In weken*	9,7 (8,4 - 12,4) <sup>1</sup>	8,0 (7,9 - 8,1) <sup>1</sup>	< 0,001
In maanden*	2,2 (NB) <sup>1</sup>	1,8 (NB) <sup>1</sup>	< 0,001
Mediane totale overleving (maanden)	6,7 (5,5 - 7,8) <sup>1</sup>	4,7 (4,1 - 6,3) <sup>1</sup>	0,001

<sup>1</sup> 95% betrouwbaarheidsinterval.

**Discussie:** ten opzichte van ondersteunende zorg wordt door de behandeling met erlotinib de overleving met twee maanden verlengd. Ook blijft de ziekte significant langer stabiel.

Bij min of meer vergelijkbare patiënten met vergevorderd NSCLC neemt na behandeling met docetaxel (75 mg/m<sup>2</sup>, IV, 1x per 3 weken)<sup>1</sup> ten opzichte van ondersteunende zorg over een periode van 1,5 jaar de mediane overleving (7,0 vs 4,6 maanden; P=0,01; N=55 vs N=49) en het éénjaarlijkse overlevingspercentage (37 vs 11%; P=0,003) significant toe<sup>13</sup>. Door Fossella et al. werd voor een behandeling met docetaxel een mediane overlevingsperiode van 5,7 maanden (95% BI: 5,1-7,1; N=125) gerapporteerd (éénjaarlijkse overlevingspercentage: 32%)<sup>14</sup>. In het fase II onderzoek van Quoix et al. bedraagt voor deze in de tweede lijn gegeven behandeling met docetaxel de mediane totale overleving 4,7 maanden (95% BI: 3,8-5,9; N=93)<sup>15</sup>. De relatief korte duur lijkt hier te zijn gerelateerd aan de relatief slechte toestand van de patiënten (ECOG-PS 2: 53%; score 3: 24%)<sup>15</sup>. In het fase III onderzoek waarin docetaxel (NITT=288) met pemetrexed (500 mg/m<sup>2</sup>, IV, 1x per 3 weken; NITT=283) is vergeleken bedraagt de mediane totale overleving respectievelijk 8,3 (95% BI: 7,0-9,4) en 7,9 maanden (95% BI: 6,3-9,4). Het verschil tussen de behandelingen is niet significant (P=0,226)<sup>17</sup>. Voor beide in de tweede lijn gegeven behandelingen wordt een éénjaarlijks overlevingspercentage van 29,7% berekend. In de bovengenoemde onderzoeken zijn ook de responspercentages en de periode waarin de ziekte toestand verbetert of is gestabiliseerd vergelijkbaar met de resultaten van het BR.21 onderzoek met erlotinib<sup>10,13-16</sup>.

Wanneer de resultaten van met docetaxel en pemetrexed uitgevoerde onderzoeken worden vergeleken met die van het BR.21 onderzoek blijkt dat het resultaat van de behandeling met erlotinib bij patiënten met vergevorderd NSCLC stadium IIIB/IV vergelijkbaar is met dat van een behandeling met docetaxel of pemetrexed. Bij deze conclusie dient echter te worden vermeld dat in het licht van het aantal in de derde lijn behandelde patiënten (erlotinib ± 365<sup>10</sup> vs docetaxel ± 45<sup>13,14</sup>) het met erlotinib bereikte resultaat ook geldt voor patiënten die reeds twee eerdere chemotherapeutische behandelingen hebben ondergaan. Pemetrexed is alleen onderzocht bij patiënten die één voorgaande behandeling, overwegend (> 95%) op basis van een platinaverbinding, hadden ondergaan<sup>16</sup>.

**Conclusie:** in vergelijking met placebo heeft een behandeling met erlotinib een gunstig effect op de overleving en de periode waarin de ziekte stabiel is. De effectiviteit van erlotinib lijkt vergelijkbaar te zijn met die van docetaxel en pemetrexed als het gaat om patiënten met vergevorderd NSCLC stadium IIIB/IV die één voorgaande behandeling met een platina-bevattende chemotherapie hebben ondergaan. In tegenstelling tot docetaxel lijkt erlotinib daarentegen ook in de derde lijn nog zinvol te kunnen worden ingezet.

#### 4.c. Bijwerkingen

Bij ongeveer 80% van de patiënten uit het BR.21 onderzoek bedroeg de dosisintensiteit 90% of meer. Voor vrijwel alle overige patiënten was deze lager dan 80%. Ongeveer 5% trok zich wegens het optreden van bijwerkingen uit het onderzoek terug<sup>8,10</sup>.

De meest voorkomende bijwerkingen van erlotinib zijn een acnéachtige huiduitslag en diarree (tabel 3.)<sup>5,8-10</sup> (Robert et al. 2005<sup>19</sup>). Deze bijwerkingen waren bij enkele patiënten ernstig of zeer ernstig van aard. Als gevolg van deze bijwerkingen werd bij respectievelijk 5 en 1% van de patiënten de dosis verlaagd. Het optreden van huiduitslag bleek overigens wel gecorreleerd te zijn aan een gunstige respons op de behandeling<sup>10</sup>. Andere relatief veelvoorkomende bijwerkingen waren anorexie, stomatitis, oogirritatie (keratitis) en het optreden van infecties (tabel 3.). Tijdelijke verhogingen van de leverenzymwaarden treden ook relatief vaak op<sup>5,8,9</sup>.

Tabel 3. Meest voorkomende (> 10%) ernstige bijwerkingen van erlotinib bij patiënten met vergevorderd NSCLC (Shepherd et al. 2005<sup>10</sup>).

Bijwerking	Erlotinib (N=485)		Placebo (N=242)		Significantie (P waarde)	
	Alle <sup>1</sup>	graad 3/4 <sup>1</sup>	Alle <sup>1</sup>	Graad 3/4 <sup>1</sup>	Alle	Graad 3/4
Huiduitslag (rash)	76	9	17	0	< 0,001	< 0,001
Anorexie	69	9	56	5	< 0,001	0,06
Misselijkheid	40	3	34	< 1	0,12	0,07
Braken	25	3	23	2	0,52	0,45
Stomatitis	19	< 1	3	0	< 0,001	0,31
Diarree	55	6	19	<1	< 0,001	< 0,001
Dehydratie	7	4	6	3	0,64	0,67
Oogirritaties	28	1	9	< 1	< 0,001	0,67
Vermoeidheid	79	19	74	23	0,22	0,33
Infectie	34	2	21	5	< 0,001	0,33
Pulmonaire fibrose	3	< 1	3	0	1,0	1,0
Pneumonitis of pulmonaire infiltraten	3	< 1	3	< 1	0,64	1,0

<sup>1</sup> percentage van het aantal patiënten

Bij met EGFR-tyrosinekinaseremmers behandelde patiënten zijn interstitiële longaandoeningen met een meestal fatale afloop incidenteel gemeld<sup>9,11,12</sup> (Kris et al. 2003<sup>20</sup>; Fukuoka et al. 2003<sup>21</sup>; Giaccone et al. 2004<sup>22</sup>; Herbst et al. 2004<sup>23</sup>; Thatcher et al. 2005<sup>24</sup>). Bij het BR.21 onderzoek was de frequentie van deze bijwerkingen (0,8%) in beide behandelgroepen echter niet verschillend<sup>8,10</sup> (Cohen et al. 2005<sup>25</sup>).

De in het BR.21 onderzoek waargenomen kenmerkende bijwerkingen huiduitslag en diarree kwamen als zodanig ook naar voren bij het fase II<sup>9</sup> onderzoek en de fase III onderzoeken waarin het effect van erlotinib in combinatie met eerstelijns palliatieve chemotherapie op basis van een platinaverbinding werd onderzocht<sup>11,12</sup>. Het bijwerkingenprofiel van erlotinib vertoont sterke overeenkomst met dat van gefitinib<sup>19-25</sup>.

**Discussie:** kenmerkende bijwerkingen voor de behandeling met erlotinib zijn de soms ernstige huiduitslag en diarree. Deze bijwerkingen zijn meestal van voorbijgaande aard, behandelbaar (diarree) of verminderen na dosisverlaging<sup>6,9-11</sup>.

De behandeling van vergevorderd NSCLC met docetaxel wordt gekenmerkt door het optreden van ernstige hematologische bijwerkingen, in het bijzonder (febriële) neutropenie. Vaak leidt dit tot ziekenhuisopname en is ondersteunende behandeling met groeifactoren en/of bloedtransfusies nodig<sup>1,6,13-16</sup>. Daarnaast komt ook ernstige diarree en haaruitval relatief vaak voor<sup>1,6,13-16</sup>. Met name door de zeer veel lagere frequentie van ernstige hematologische bijwerkingen is het bijwerkingprofiel van pemetrexed gunstiger dan dat van docetaxel<sup>6-10,16</sup>.

Op basis van de gepubliceerde onderzoeksgegevens lijkt het bijwerkingenprofiel van docetaxel duidelijk minder gunstig te zijn dan dat van erlotinib en pemetrexed. Behalve dat hematologische bijwerkingen bij erlotinib niet of nauwelijks voorkomen, wordt uit de nu beschikbare onderzoeksgegevens niet duidelijk of het anders opgebouwde bijwerkingenprofiel van erlotinib gunstiger of ongunstiger is dan het profiel van pemetrexed.

**Conclusie:** de voornaamste bijwerkingen van erlotinib zijn huiduitslag en diarree. Daarnaast komen ook anorexie, stomatitis, oogirritatie en infecties betrekkelijk vaak voor. In het bijzonder doordat (ernstige) hematologische bijwerkingen nauwelijks voorkomen is het bijwerkingprofiel van erlotinib gunstiger dan dat van docetaxel. Met uitzondering van de

huiduitslag en de hematologische bijwerkingen is het niet duidelijk in welke mate de aard en de ernst van de door erlotinib en pemetrexed veroorzaakte bijwerkingen verschillen.

#### **4.d. Kwaliteit van leven**

Tijdens de fase II en III onderzoeken zijn als secundaire uitkomstparameters gegevens over de kwaliteit van leven verzameld met behulp van de EORTC QLQ-C30 en LCSS/LC13 vragenlijsten. Door de behandeling met erlotinib werd bij aan het BR.21 onderzoek deelnemende patiënten (87% bij aanvang [en > 70% tijdens de behandeling]) het verergeren van ziekte-gerelateerde symptomen als hoesten (4,9 vs 3,7 maanden;  $P=0,04$ ), benauwdheid (4,7 vs 2,9 maanden;  $P=0,04$ ) en pijn (2,8 vs 1,9 maanden;  $P=0,03$ ) uitgesteld<sup>5,8,10</sup> (Bezjak et al. 2006<sup>25</sup>). De aan de respons (CR+PR vs SD en PD;  $P<0,01$ ) gerelateerde verbetering van deze primaire uitkomstmaten trad op bij respectievelijk 44% (vs placebo: 27%), 34% (vs 23%) en 42% (vs 28%) van de met erlotinib behandelde patiënten<sup>25</sup>. Het uitstel van het optreden ziekteverschijnselen ging samen met een verbetering van het lichamelijk functioneren (erlotinib: 31% vs placebo: 19%;  $P=0,01$ ) en de algemene kwaliteit van leven (31 vs 26%;  $P<0,0001$ ). Met betrekking tot het optreden van vermoeidheid was de verbetering trendmatig (45 vs 36%;  $P=0,06$ )<sup>25</sup>.

Conclusie: bij patiënten die op de behandeling met erlotinib reageren wordt het optreden van een aantal voor NSCLC karakteristieke ziekteverschijnselen uitgesteld en treedt een verbetering op van het lichamelijk functioneren en de algemene kwaliteit van leven.

#### **4.e. Ervaring**

In november 2004 is erlotinib in de Verenigde Staten toegelaten voor gebruik bij dezelfde indicatie als in Europa<sup>26</sup>. Wereldwijd zijn inmiddels ongeveer 20.000 patiënten met erlotinib behandeld (opgave fabrikant). De met erlotinib opgedane ervaring is beperkt.

#### **4.f. Toepasbaarheid**

Erlotinib wordt vooral gemetaboliseerd in de lever via het enzym CYP3A4 en, in mindere mate, CYP1A2. Na omzetting wordt het merendeel van de dosering via de gal uitgescheiden met de faeces (> 90%). Een klein gedeelte van de dosering wordt renaal geklaard (< 10%). In het licht hiervan lijken interacties voor de hand te liggen: bij het gelijktijdige gebruik van ketoconazol wordt de bloedspiegel van erlotinib aanmerkelijk verhoogd terwijl door de CYP3A4-inductor rifampicine de klaring met een factor drie wordt verhoogd<sup>9,21</sup>. Bij het gelijktijdige gebruik van inductoren en remmers van CYP3A4 lijkt dosisaanpassing daarom noodzakelijk te zijn<sup>5,8</sup>.

Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met een leverfunctiestoornis. Eventueel kunnen patiënten met deze aandoening met een verlaagde dosis erlotinib worden behandeld<sup>5,8</sup>. Erlotinib is niet onderzocht bij kinderen en adolescenten.

Conclusie: erlotinib wordt voornamelijk door de lever gemetaboliseerd. Patiënten met een leverfunctiestoornis dienen daarom zonedig met een verlaagde dosering erlotinib worden behandeld. Bij het gelijktijdige gebruik van inductoren en remmers van CYP3A4 kan het eveneens noodzakelijk zijn de dosering van erlotinib aan te passen.

#### **4.g. Gebruiksgemak**

Erlotinib wordt éénmaal per dag oraal ingenomen minimaal één uur voor of twee uur na het gebruik van voedsel. In vergelijking tot parenterale toediening van docetaxel en pemetrexed is de orale toedieningsvorm van erlotinib een voordeel.

## **5. Overige overwegingen**

## 5.a. Kosten

Tabel 4. Kosten van bij de behandeling van gevorderd lokaal of gemestaseerd NSCLC te gebruiken middelen (AIP excl. BTW, bron: Z-Index november 2005).

Geneesmiddel	Prijs (€)	Dosering	Kosten (€) per 3 maanden
Erlotinib (verpakking à 30 tabletten)	2.184,00	150 mg/dag oraal	6.552,00
Docetaxel (120-140 mg/3 wk) <sup>1</sup>	1.230,00 - 1.430,00	75 mg/m <sup>2</sup> , IV, 3 wk => 120-140 mg/3 wk	4.920,00 - 5.718,00 <sup>3</sup>
Pemetrexed (2 flacons à 500 mg/m <sup>2</sup> - 3 wk) <sup>2</sup>	3.234,00	500 mg/m <sup>2</sup> , IV/3 wk => 850 - 900 mg/3 wk	12.936,00 <sup>3</sup>

<sup>1</sup> gem. dosering man: 1,8m<sup>2</sup> x 75 mg = 135 mg; gem. dosering vrouw: 1,7m<sup>2</sup> x 75 mg = 127,5 mg.

<sup>2</sup> gem. dosering man/vrouw = 900/850 mg.

<sup>3</sup> 4 cycli IV.

## 5.b. Bijzonderheden

Hoewel EGF een belangrijke rol speelt bij de ontwikkeling van solide tumoren als NSCLC, is inmiddels duidelijk geworden dat de inzet van EGFR-tyrosinekinase remmende stoffen niet altijd leidt tot een duidelijk therapeutisch effect<sup>11,12,22-24</sup> (Doroshov 2005<sup>27</sup>; Hirsch & Bunn<sup>28</sup>). Dit wijst erop dat bij EGFR-gemedieerde processen mogelijk verschillende intracellulaire signaaloverdrachtssystemen betrokken zijn of dat de EGFR soms een minder dominante rol bij de ontwikkeling van de ziekte speelt dan tot nu toe is aangenomen. Ook beïnvloeden een aantal genetische factoren op EGFR-niveau de werkzaamheid van erlotinib bij een patiënt met NSCLC. EGFR-tyrosinekinaseremmers zijn met name werkzaam en effectief gebleken bij patiënten met bronchioalveolaire en adenocarcinomen, vrouwelijke patiënten, nooit-rokers en patiënten van Oost-Aziatische (chinees/japanse) afkomst. Inmiddels is duidelijk geworden dat dit in belangrijke mate is gerelateerd aan de genetische opmaak van EGFR<sup>3,4,24,26-28</sup> (Tsao et al. 2005<sup>29</sup>; Bell et al. 2005<sup>30</sup>; Eberhard et al. 2005<sup>31</sup>; Pao & Miller 2005<sup>32</sup>). Bij deze tumortypen en patiëntengroepen komen EGFR met een als gevolg van somatische mutaties in de exonen 18-21 afwijkende eiwitstructuur van de ATP-bindingsplaats grotere gevoeligheid voor erlotinib en gefitinib, verhoudingsgewijs vaak voor<sup>24,27-32</sup>. Mutatie van het bij de signaaloverdracht van EGFR betrokken KRAS eiwit lijkt mede de oorzaak te zijn van de geringe effectiviteit van tyrosinekinaseremmers bij (ex-)rokers<sup>3,4,24,31,32</sup>. Voorzover uitgevoerd is uit de moleculaire analyse van EGFR van bij de fase II en III onderzoeken van erlotinib en gefitinib betrokken patiënten echter geen eenduidige relatie tussen de receptordichtheid (bepaald met IHC), het aantal genkopieën (bepaald met FISH of kwantitatieve PCR) en de aanwezigheid van gemuteerde EGFR (PCR), en de overleving naar voren gekomen<sup>27-32</sup> (Onn & Herbst 2005<sup>33</sup>; Gandara & Gumerlock 2005<sup>34</sup>). Daarom zijn prospectieve onderzoeken essentieel voor het identificeren van patiënten die baat hebben bij een behandeling met erlotinib of daartegen resistent zijn. Hoewel groepskenmerken en de gecombineerde resultaten van IHC en FISH/PCR bepalingen een zekere voorspellende waarde lijken te hebben en het optreden van huidreacties is geassocieerd met werkzaamheid, is het nog niet goed mogelijk de juiste patiënten voor een behandeling met erlotinib te selecteren. Zolang duidelijke 'markers' niet zijn gevonden, kan het effect van erlotinib en andere EGFR-tyrosinekinaseremmers niet op hun werkelijke waarde worden geschat. Gezien deze situatie is het dan ook waarschijnlijk dat deze middelen uiteindelijk maar bij een beperkte groep patiënten werkelijk effectief blijken te zijn<sup>3,4,10,24,27-32</sup>. In dit verband is ook niet duidelijk of bij patiënten die niet tot de hierboven genoemde patiëntengroepen behoren en die een lage receptordichtheid en/of niet gemuteerde EGFR of een K-ras mutatie hebben, in vergelijking met het mogelijk door een behandeling met docetaxel of pemetrexed te behalen resultaat, een behandeling met erlotinib zinvol is<sup>10,24,28</sup>. Het belang van screening op EGFR voor wat betreft receptorstatus en genetische opmaak voorafgaand aan een behandeling met een

EGFR-tyrosinekinaseremmer wordt geïllustreerd door de uitkomsten van het BR.21 onderzoek. Door het heterogene karakter van de behandelgroepen en het ontbreken van een afdoende screening vooraf kon niet overtuigend worden aangetoond dat erlotinib bij EGFR-positieve patiënten effectiever was dan bij EGFR-negatieve patiënten<sup>8,10,27</sup>.

## **6. Door de fabrikant aangegeven waarde van erlotinib**

### ***6.a. Claim van de fabrikant***

Erlotinib is bestemd voor de behandeling van patiënten met lokaal gevorderd of gemetastaseerd NSCLC stadium IIIB/IV na het falen van tenminste één voorafgaand chemotherapie regime. De behandeling met erlotinib is levensverlengend ongeacht de conditie van de patiënt of het aantal voorafgaande behandelingen. De behandeling met erlotinib geeft daarnaast een verbetering van een aantal direct aan de ziekte gerelateerde symptomen. Erlotinib wordt goed verdragen en heeft een in vergelijking tot de beschikbare alternatieven in de vorm van radio- en chemotherapie mild karakter.

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

Alleen bij de behandeling van patiënten met vergevorderd NSCLC stadium IIIB/IV die na één of twee voorgaande behandelingen met chemotherapie (waarvan tenminste 1 op basis van een platinaverbinding) is erlotinib effectief gebleken. In het licht van de zeer slechte prognose van de ziekte in dit stadium kan aan de geringe overlevingswinst van twee maanden waarde worden toegekend. Erlotinib dient bij voorkeur alleen te worden gebruikt als bij de patiënt voldoende EGFR zijn aangetoond. Door het ontbreken van geschikte 'markers' is niet voorsnog duidelijk of patiënten met erlotinib optimaal worden behandeld. Activerende mutaties in het EGFR-gen leiden tot een hogere responskans, K-ras mutatie in de tumor veroorzaakt daarentegen resistentie.

Andere middelen die voor de behandeling van vergevorderd NSCLC stadium IIIB/IV kunnen worden gebruikt zijn docetaxel en pemetrexed. Als tweedelijnsbehandeling is de effectiviteit van docetaxel, erlotinib, en pemetrexed vergelijkbaar. Als derdelijnsbehandeling lijkt docetaxel minder effectief te zijn dan erlotinib. Pemetrexed is niet als derdelijnsbehandeling onderzocht. Door de geringe hematologische toxiciteit is het bijwerkingenprofiel van erlotinib gunstiger dan dat van docetaxel. In tegenstelling tot pemetrexed leidt een behandeling met erlotinib niet tot hematologische bijwerkingen. Hoewel pemetrexed geen huiduitslag veroorzaakt kan op basis van de literatuur geen verdere vergelijking tussen erlotinib en pemetrexed worden gemaakt.

Door de behandeling met erlotinib wordt het optreden van een aantal voor NSCLC karakteristieke ziekteverschijnselen uitgesteld en treedt een verbetering op van het lichamelijk functioneren en de algemene kwaliteit van leven. In tegenstelling tot docetaxel en pemetrexed kan erlotinib oraal worden gebruikt.

## **7. CFH-advies**

Na het falen van chemotherapie op basis van een platinaverbinding kan erlotinib worden gebruikt bij de palliatieve chemotherapeutische behandeling van vergevorderd niet-kleincellig longcarcinoom (stadium IIIB/IV). In het bijzonder lijkt het gebruik van erlotinib zinvol bij vrouwen, patiënten met een bronchioalveolair- of adenocarcinoom, bij patiënten die nooit hebben gerookt en bij patiënten van Oost-Aziatische afkomst. Zo mogelijk dienen daarbij voldoende epidermale groeifactorreceptoren (EGFR[HER1]) te zijn aangetoond. De kans op een therapeutisch effect van erlotinib is hoger bij patiënten met een activerende mutatie in het EGFR-gen. K-ras mutatie in de tumor leidt tot resistentie tegen erlotinib. Behalve erlotinib kunnen voor deze indicatie ook parenteraal toegediend docetaxel of pemetrexed worden gebruikt. Gezien het gunstiger profiel van bijwerkingen en de orale



toedieningsweg geeft de CFH bij de bovengenoemde patiëntengroepen de voorkeur aan erlotinib.

## 8. Literatuur

1. Richtlijn CBO/VIKC. Niet kleincellig longcarcinoom: stadiëring en behandeling. CBO en VIKC, Utrecht 2004 ([www.cbo.nl](http://www.cbo.nl) of [www.ikc.nl](http://www.ikc.nl)).
2. Databank VIKC, [www.ikcnet.nl](http://www.ikcnet.nl), november 2005.
3. Baselga J, Arteaga CL. Critical update and emerging trends in epidermal growth factor receptor targeting in cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23:2445-2459.
4. Giaccone G. Epidermal growth factor receptor inhibitors in the treatment of non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23:3235-324
5. 1B-tekst erlotinib. EMEA, London, 2005 ([www.emea.eu.int/index/index1.htm](http://www.emea.eu.int/index/index1.htm) [human medicines]).
6. 1B-tekst docetaxel. EMEA, London, 2003 ([www.emea.eu.int/index/index1.htm](http://www.emea.eu.int/index/index1.htm) [human medicines]).
7. 1B-tekst pemetrexed. EMEA, London, 2005 ([www.emea.eu.int/index/index1.htm](http://www.emea.eu.int/index/index1.htm) [human medicines]).
8. EPAR erlotinib. EMEA, London, 2005 ([www.emea.eu.int/index/index1.htm](http://www.emea.eu.int/index/index1.htm) [human medicines]).
9. Pérez-Soler R, Chachoua A, Hammond LA, et al. Determinants of tumor response and survival with erlotinib in patients with non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2004; 22:3238-3247.
10. Shepherd FA, Rodrigues Pereira J, Ciuleanu T, et al. Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2005;353:123-132 (correspondence and author reply: *NEJM* 2005; 353:1739-1741).
11. Herbst RS, Prager D, Hermann R, et al. TRIBUTE : a phase III trial of erlotinib hydrochloride (OSI-774) combined with carboplatin and paclitaxel chemotherapy in advanced non-small-lung cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23:5892-5899.
12. Gatzemeier U, Pluzanska A, Szczesna A, et al. Results of a phase III trial of erlotinib (OSI-744) combined with cisplatin and gemcitabine chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2004; 22 (suppl 14): 7010.
13. Shepherd FA, Dancey J, Ramlau R, et al. Prospective randomized trial of docetaxel versus best supportive care in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-based chemotherapy. *J Clin Oncol* 2000; 18:2095-2103.
14. Fossella FV, DeVore R, Kerr RN, et al. Randomized phase III trial of docetaxel versus vinorelbine or ifosfamide in patients with advanced non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-containing chemotherapy regimens. *J Clin Oncol* 2000; 18:2354-2362.
15. Quoix E, Lebeau B, Depierre A, et al. Randomised, multicentre phase II study assessing two doses of docetaxel (75 or 100 mg/m<sup>2</sup>) as second-line monotherapy for non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol* 2004; 15:38-44.
16. Hanna N, Sheperd FA, Fossella FV, et al. Randomized phase III trial of pemetrexed versus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with chemotherapy. *J Clin Oncol* 2004; 22:1589-1597.
17. Therasse P, Arbuuck SG, Eisenhauer EA, et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92:205-216.
18. Note for guidance. (CHMP). Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man (draft). 2005 ([www.emea.eu.int/index/index1.htm](http://www.emea.eu.int/index/index1.htm) [human medicines]).
19. Robert C, Soria J-C, Spatz A, et al. Cutaneous side-effects of kinase inhibitors and blocking antibodies. *Lancet Oncology* 2005; 6:491-500.
20. Kris MG, Natale RB, Herbst RS, et al. Efficacy of gefitinib, an inhibitor of the epidermal growth factor receptor tyrosine kinase, in symptomatic patients with non-small-cell lung cancer: a randomized trial. *JAMA* 2003; 290: 2149-2158.
21. Fukuoka M, Yano S, Giaccone G, et al. Multi-institutional randomized phase II trial of gefitinib for previously treated patients with advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2003; 21:2237-2246.
22. Giaccone G, Herbst RS, Manegold C, et al. Gefitinib in combination with gemcitabine and cisplatin in advanced non-small-cell lung cancer: A phase III trial - INTACT 1. *J Clin Oncol* 2004;22:777-784.
23. Herbst RS, Giaccone G, Schiller JH, et al. Gefitinib in combination with paclitaxel and carboplatin in advanced non-small-cell lung cancer: A phase III trial - INTACT 2. *J Clin Oncol* 2004;22:785-794.

24. Thatcher A, et al. Gefitinib plus best supportive care in previously treated patients with refractory advanced non-small-cell lung cancer: results from a randomised, placebo-controlled multicentre study (Iressa Survival Evaluation in Lung Cancer). Lancet 2005; 366:1527-1537 (correspondence: Lancet 2006; 367:299-300).
25. Bezzak A, Tu D, Seymour L, et al. Symptom improvement in lung cancer patients treated with erlotinib : quality of life analysis of the national cancer institute of Canada clinical trials group study BR.21. J Clin Oncol (rapportage fabrikant als manuscript aan dit tijdschrift aangeboden).
26. Cohen MH, Johnson JR, Chen Y-F, et al. FDA drug approval summary: erlotinib (Tarceva®) tablets. Oncologist 2005; 10:461-466.
27. Doroshow JH. Targeting EGFR in non-small-cell lung cancer (editorial bij Shepherd et al. 2005 & Tsao et al. 2005). N Engl J Med 2005; 352:200-201.
28. Hirsch FR, Bunn PA. Epidermal growth factor receptor inhibitors in lung cancer: smaller or larger molecules, selected or unselected populations. J Clin Oncol 2005; 23:1-4.
29. Tsao M-S, Sakaruda A, Cutz J-C, et al. Erlotinib in lung cancer – molecular and clinical predictors of outcome. N Engl J Med 2005; 352:133-144.
30. Bell DW, Lynch TJ, Haserlat SM, et al. Epidermal growth factor receptor mutations and gene amplification in non-small-cell lung cancer: molecular analysis of the IDEAL/INTACT gefitinib trials. J Clin Oncol 2005; 23:8081-8092.
31. Eberhard DA, Johnson BE, Amler LC, et al. Mutations in the epidermal growth factor receptor and in KRAS are predictive and prognostic indicators in patients with non-small-cell lung cancer treated with chemotherapy alone and in combination with erlotinib. J Clin Oncol 2005; 23:5900-5909.
32. Pao W, Miller VA. Epidermal growth factor receptor mutations, small-molecule kinase inhibitors, and non-small-cell lung cancer: current knowledge and future directions. J Clin Oncol 2005; 23:2556-2568.
33. Onn A, Herbst RS. Molecular targeted therapy for lung cancer (editorial bij Thatcher et al. 2005). Lancet 2005; 366:1507-1508.
34. Gandara DR, Gumerlock PH. Epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors plus chemotherapy: case closed or is the jury still out (editorial bij ref. 12)? J Clin Oncol 2005; 23:1-3.

*Deze tekst is door de Commissie Farmaceutische Hulp vastgesteld in haar vergadering van 27 februari 2006.*

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

## Kostenconsequentieraming van opname van erlotinib (Tarceva®) in het Geneesmiddelenvergoedingsstelsel

### 1. Inleiding

Erlotinib (Tarceva®) is sinds september 2005 geregistreerd voor de behandeling van patiënten met lokaal gevorderd of gemetastaseerd niet-kleincellig longkanker (NSCLC) na falen van tenminste één voorafgaand chemotherapie regime. Wanneer erlotinib wordt voorgeschreven, dient men rekening te houden met factoren die geassocieerd zijn met een verlengde overleving. Er is geen overlevingsvoordeel of ander klinisch relevant effect van de behandeling waargenomen bij patiënten met EGFR-negatieve tumoren.

De fabrikant vraagt plaatsing van erlotinib op Bijlage 1B van de Regeling Farmaceutische Hulp voor de geregistreerde indicatie. De fabrikant motiveert het verzoek als volgt: erlotinib is het eerste middel van een nieuwe klasse geneesmiddelen (EGFR-remmers) en het eerste middel voor behandeling van NSCLC in het GVS; het betreft een oraal middel wat in de thuissituatie gebruikt kan worden als 2<sup>e</sup> of 3<sup>e</sup> lijnsbehandeling van NSCLC, in tegenstelling tot de gebruikelijke middelen voor deze indicatie die per infuus in het ziekenhuis worden toegediend; gebaseerd op de klinische effectiviteitsstudie en het bijwerkingenprofiel van erlotinib claimt de fabrikant een therapeutische meerwaarde ten opzichte van de gebruikelijke middelen. Als onderdeel van de motivatie heeft de fabrikant de doelmatigheid van erlotinib ten opzichte van ondersteunende zorg en docetaxel onderzocht en een budget impact analyse ten opzichte van docetaxel gepresenteerd.

In deze kostenconsequentieraming worden de kosten van opname van erlotinib in het GVS geschat.

### 2. Uitgangspunten

De fabrikant heeft een kostenraming opgesteld. Deze KCR volgt de berekening van de fabrikant.

#### *Behandelingsalgoritme en aantal patiënten*

Om inzicht te krijgen in het aantal patiënten wat voor behandeling met erlotinib in aanmerking komt heeft de fabrikant een behandelingsalgoritme voor NSCLC opgesteld. Het behandelingsalgoritme is gebaseerd op de CBO richtlijn niet-kleincellig longcarcinoom: stadiëring en behandeling<sup>1</sup>. Het aantal te verwachten patiënten is deels gebaseerd op cijfers van de KWF kankerbestrijding<sup>2</sup> en deels op inschattingen door Nederlandse klinische experts (longartsen en radiotherapeuten)<sup>3</sup>. Aangezien geen alternatieve bronnen voor het te verwachten aantal patiënten voorhanden zijn, zijn de schattingen van de klinische experts gebruikt.

Voor 2005 wordt uitgegaan van 9138 nieuw gediagnosticeerde longkanker patiënten, in 80% van de gevallen betreft het NSCLC (7310 patiënten)<sup>2</sup>. De mediane overleving na diagnose betreft 8 maanden, de 5-jaarsoverleving is ongeveer 13%.

Slechts 25% van de patiënten komt in aanmerking voor een in opzet curatieve behandeling, dit zijn de patiënten met een stadium I/IIIA (TNM-classificatie). De kans op genezing bij deze groep patiënten bedraagt ongeveer 25%. De groep patiënten (75%) die verdere behandeling nodig heeft komt in aanmerking voor 1<sup>e</sup> lijnsbehandeling d.w.z. palliatieve zorg die bestaat uit een combinatie van chemotherapie en ondersteunende zorg (OZ). De ondersteunende zorg bestaat uit symptoombestrijding door medicatie en radiotherapie. De 1<sup>e</sup> lijns chemotherapie bestaat uit cis- of carboplatine gecombineerd met een cytostaticum van de 3<sup>e</sup> generatie (taxanen, gemcitabine, vinorelbine)<sup>1</sup>.

Patiënten waarbij NSCLC gediagnosticeerd wordt in stadium IIIB/IV (TNM-classificatie) komen ook voor 1<sup>e</sup> lijnsbehandeling in aanmerking. Patiënten die tumor progressie vertonen komen vervolgens in aanmerking voor 2<sup>e</sup> lijnsbehandeling, d.w.z. palliatieve zorg bestaande uit chemotherapie (docetaxel (Taxotere®)/pemetrexed (Alimta®) of erlotinib) en OZ. Volgens de fabrikant komen ongeveer 1743 patiënten in aanmerking voor 2<sup>e</sup> lijnsbehandeling<sup>3</sup>. Derde lijns behandeling met erlotinib kan gegeven worden aan patiënten die niet reageren op 2<sup>e</sup> lijns chemotherapie (docetaxel of pemetrexed) naast OZ<sup>1</sup>. Volgens de fabrikant komen 356 patiënten in aanmerking voor 3<sup>e</sup> lijnsbehandeling<sup>3</sup>.

Alhoewel de fabrikant de mogelijkheid van 3<sup>e</sup> lijnsbehandeling met erlotinib aangeeft, moet blijken hoe realistisch dit is. Wanneer de klinische effectiviteit, het bijwerkingenprofiel en de kosten van docetaxel, pemetrexed en erlotinib in ogenschouw worden genomen, is het goed mogelijk dat aan 2<sup>e</sup> lijns chemotherapie behandeling met erlotinib in de praktijk de voorkeur wordt gegeven (zie FT-rapport).

#### *Behandeling met erlotinib*

De fabrikant geeft aan dat de optimale behandeling met erlotinib voor zowel 2<sup>e</sup> als 3<sup>e</sup> lijn bestaat uit een kuur voor 2,2 maanden van 150 mg/dag, conform de resultaten uit de klinische studie BR.21. Voor het doorrekenen van de kostenraming is uitgegaan van een behandelingsduur van 3 maanden, dit is een realistischer periode (zie ook het FT rapport). In de praktijk zal de behandeling niet altijd 150 mg/dag bedragen, maar zullen ook lagere doses gebruikt worden (in dat geval zullen de kosten voor de behandeling lager uitvallen).

#### *Marktpenetratie*

Op basis van prognoses en trends wordt verwacht dat de incidentie van longkanker in de periode tot 2010 met ongeveer 1% toeneemt ten opzichte van 2005 (2005: 9138 patiënten versus 2010: 9207 patiënten). Bij mannen is sprake van een dalende trend, terwijl bij vrouwen de incidentie nog licht stijgt<sup>2</sup>. De fabrikant gaat uit van een stijging in de incidentie van 2%; in de kostenraming is uitgegaan van dit percentage.

De fabrikant schat dat het gebruik van erlotinib in de 2<sup>e</sup> lijn 10% van de potentiële te behandelen patiënten zal zijn in 2006, 20% in 2007 en 40% in 2008. Voor het gebruik in de 3<sup>e</sup> lijn gaat de fabrikant uit van 30% gebruik in 2006, 40% in 2007 en 50% gebruik in 2008. Zoals reeds gesteld is het maar de vraag of erlotinib wel zo frequent ingezet zal gaan worden in de 3<sup>e</sup> lijn; het lijkt aannemelijker dat erlotinib preferentieel als 2<sup>e</sup> lijnsbehandeling wordt gegeven.

#### *Kosten*

De kosten voor behandeling met erlotinib (150 mg/ dag gedurende 3 maanden) zijn € 6942,89. Dit is inclusief WTG-opslag en BTW.

### **3. Kostenconsequentieraming**

In tabel 3 wordt een overzicht gegeven van de totale kosten van opname van erlotinib in het GVS. De berekening is gebaseerd op 2099 patiënten die erlotinib gaan gebruiken in de 2e of 3e lijn in het eerste jaar na marktintroductie (2006).

Het eerste jaar na opname worden de totale kosten geschat op € 1.8 miljoen, oplopend tot € 5.9 miljoen 3 jaar na opname in het GVS.

#### *Overwegingen*

Uit de resultaten van de klinische studie BR.21 blijkt dat behandeling met erlotinib geen klinisch relevant effect heeft bij patiënten met EGFR-negatieve NSCLC. In BR.21 bestaat 20% van de studiepopulatie uit dergelijke patiënten. Aangenomen kan worden dat deze 20% EGFR-negatieve NSCLC uit BR.21 representatief is voor de algehele populatie. Als behandeling met erlotinib uitsluitend wordt ingezet bij niet EGFR-negatieve patiënten (80%) leidt tot een kostenreductie van 20% (zie tabel 3).

In het geschatte percentage patiënten door het expert panel zit een grote spreiding, hetgeen van invloed is op de kostenraming.

Erlotinib kan als 2<sup>e</sup> lijnsbehandeling worden ingezet in plaats van docetaxel, pemetrexed of als aanvulling op OZ, erlotinib kan ook als 3<sup>e</sup> lijnsbehandeling worden ingezet. Als dit gebeurt zal een verschuiving van de kosten plaatsvinden, in plaats van intramuraal (docetaxel en pemetrexed) zullen nu extramuraal (erlotinib) kosten gemaakt worden. De kosten per patiënt voor behandeling (3 maanden) met erlotinib, docetaxel en pemetrexed zijn respectievelijk €6.552,00, €5.808,00 - €6.606,00, en €13.824,00. In alle gevallen zijn de medicatiekosten meegenomen van respectievelijk €6.552,00, €4.920,00 - €5.718,00, en €12.936,00, terwijl voor docetaxel en pemetrexed ook de toedieningskosten zijn meegerekend (€888,00; tarieflijst instellingen). Behandeling met docetaxel en pemetrexed vindt immers plaats via een infuus (zie het FT-rapport voor medicatiekosten).

Het gebruik van erlotinib in plaats van ondersteunende zorg leidt tot meerkosten. Uit de farmaco-economische evaluatie wordt duidelijk dat de gemiddelde behandelkosten per gewonnen levensmaand na extrapolatie voor 3 jaar voor erlotinib €256,00 hoger zijn dan die voor ondersteunende zorg. Alhoewel gebruik van erlotinib leidt tot lagere ziekenhuiskosten, veroorzaken de medicatiekosten de uiteindelijke meerkosten.

Deze kostenraming is uitsluitend voor het farmaciebudget doorgerekend. Het is mogelijk dat erlotinib tot besparingen op het ziekenhuisbudget leidt (oa. infuuskosten, ligdagen) als wordt vergeleken met OZ alleen of docetaxel en OZ; aan de andere kant stijgt de mediane overlevingsduur van NSCLC patiënten die met erlotinib behandeld worden met 2 maanden, hetgeen kosten genereert. Aangezien de zorgconsumptie voor NSCLC patiënten moeilijk is vast te stellen (zie ook het FE rapport), is geen doorrekening voor het gezondheidszorgbudget gedaan.

## Kostenconsequentieraming van opname van erlotinib (Tarceva®) in het Geneesmiddelenvergoedingssysteem

Doorrekening: 22-11-2005 / College voor zorgverzekeringen

### Tabel 1 Basisgegevens

Merknaam	Tarceva®	
Stofnaam	Erlotinib hydrochloride	
ATC code	L01XX34	
Indicatie	Behandeling van patiënten met lokaal gevorderd of gemetastaseerd niet-kleincellig longkanker (NSCLC) na falen van tenminste één voorafgaand chemotherapie regime.	
Farmaceutische vorm	Filmomhulde tablet	
Kwantitatieve samenstelling	25 mg tablet 100 mg tablet 150 mg tablet	
Standaarddosering	150 mg/ dag	
Aantal eenheden per verpakking	30 stuks à 25 mg tablet 30 stuks à 100 mg tablet 30 stuks à 150 mg tablet	
AIP per patiënt	€ 520,00 (25 mg) € 1768,00 (100 mg) € 2184,00 (150 mg)	<i>excl. BTW</i>
WTG opslag 2005 (per voorschrift)	€ 6,10	<i>excl. BTW</i>
Gemiddelde behandelduur 2° en 3° lijn	3 maanden	<i>FT rapport</i>
Aantal voorschriften per patiënt per jaar	3 verpakkingen à 30 tabletten van 150mg	
Vergoedingsprijs	€ 6531,60	
Totale kosten per patiënt	€ 6942,89	<i>incl. BTW en WTG-opslag</i>

	2006	2007	2008	
Incidentie NSCLC patiënten	7310	7456	7605	KWF
Aantal stadium I/IIIA (25%)				
Aantal stadium IIIB/IV (75%)				
<b>&gt; Potentieel voor 2e lijnsbehandeling</b>	<b>1743</b>	<b>1778</b>	<b>1813</b>	<i>Expert Schatting</i>
Patienten na vroege diagnose (I/IIIA)	497	507	517	
Patienten na late diagnose (IIIB/IV)	1246	1271	1296	
<b>&gt; Potentieel voor 3e lijnsbehandeling</b>	<b>356</b>	<b>363</b>	<b>370</b>	<i>Expert Schatting</i>
Patienten na vroege diagnose (I/IIIA)	101	103	106	
Patienten na late diagnose (IIIB/IV)	254	259	264	
<b>Marktpenetratie</b>				<i>fabrikant</i>
Tweede lijn	10%	20%	40%	
Derde lijn	30%	40%	50%	

	Tweede lijn Totale meerkosten		Derde lijn Totale meerkosten		Totale meerkosten	
jaar 1 (2006)	€	1.141.454	€	698.570	€	1.840.023
jaar 2 (2007)	€	2.328.566	€	950.055	€	3.278.620
jaar 3 (2008)	€	4.750.274	€	1.211.320	€	5.961.593
Uitsluiten behandeling EGFR-negatieve NSCLC						
jaar 1 (2006)	€	913.163	€	558.856	€	1.472.019
jaar 2 (2007)	€	1.862.853	€	760.044	€	2.622.897
jaar 3 (2008)	€	3.800.219	€	969.056	€	4.769.275

## Referenties

- <sup>1</sup> Richtlijn niet-kleincellig longcarcinoom: stadiëring en behandeling. CBO 2004. <http://www.cbo.nl/product/richtlijnen/folder20021023121843/longc-rl-2004.pdf/view>.
- <sup>2</sup> Kanker in Nederland. Trends, prognoses en implicaties voor zorgvraag. KWF Kankerbestrijding 2004. <http://www.kwfkankerbestrijding.nl>.
- <sup>3</sup> Klinisch expert panel geraadpleegd door fabrikant (zie farmaco-economische evaluatie Tarceva®)