

# Farmacotherapeutisch rapport temoporfin (Foscan®) bij de indicatie gevorderd plaveiselcelcarcinoom in hoofd-halsgebied

## 1. Samenvatting

De Commissie Farmaceutische Hulp heeft een farmacotherapeutisch rapport vastgesteld voor het geneesmiddel temoporfine (Foscan®).

Bij de behandeling van niet meer met chirurgie, radiotherapie en/of chemotherapie te behandelen plaveiselcelcarcinoom in het hoofd-halsgebied leidt de toepassing van fotodynamische therapie met temoporfine bij ongeveer 10-20% van de patiënten tot een complete respons waarbij de tumor in de mond- of keelholte vaak geheel verdwijnt en de ziektelast vermindert. Het resultaat van de behandeling wordt sterk beïnvloed door de dikte van de tumor en de mogelijkheid deze geheel te belichten. Bij ongeveer 10% van de patiënten met een complete respons hield dit effect gedurende tenminste één jaar aan. Verdere gegevens over de effectiviteit van de behandeling zijn echter beperkt beschikbaar terwijl ook actuele onderzoeksgegevens ontbreken. Er is geen vergelijking is gemaakt met de beste ondersteunende zorg. Ten opzichte van de in de literatuur genoemde duur van de overleving lijkt in het bijzonder bij patiënten met een complete respons de duur van de mediane overleving aanzienlijk te kunnen toenemen. Fotodynamische therapie met temoporfine leidt bij veel patiënten tot pijn in het gezicht of op de plaats van de behandeling. Als gevolg van het afsterven van weefsel in de mond- of keelholte kunnen oedemen, bloedingen, infecties en ontstekingen ontstaan. Vaak hebben patiënten daardoor enige tijd moeite met eten. Bij blootstelling aan zonlicht of felle binnenverlichting kunnen tot geruime tijd na de behandeling soms ernstige overgevoelighedsreacties ontstaan.

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

Bij de behandeling van niet meer met chirurgie, radiotherapie en/of chemotherapie te behandelen plaveiselcelcarcinoom in het hoofd-halsgebied heeft fotodynamische therapie met temoporfine bij patiënten een therapeutische meerwaarde ten opzichte van de standaardbehandeling met beste ondersteunende zorg.

## 2. Inleiding

<b><i>Geneesmiddel</i></b>	Temoporfine
<b><i>Samenstelling</i></b>	Temoporfine (meta-tetrahydroxyphenylchlorin of mTHPC), oplossing voor intraveneuze injectie (1 mg/ml of 4 mg/ml).
<b><i>Geregistreerde indicatie</i></b>	De palliatieve behandeling van patiënten met gevorderd plaveiselcelcarcinoom in het hoofd-halsgebied bij wie eerdere therapie niet is aangeslagen en die niet in aanmerking komen voor radiotherapie, chirurgie of systemische chemotherapie.
<b><i>Dosering</i></b>	0,15 mg/kg
<b><i>Werkingsmechanisme</i></b>	Door de belichting van temoporfine ontstaan intracellulair reactieve vormen van zuurstof met een celdodend effect.
<b><i>Bijzonderheden</i></b>	Temoporfine is in 2001 onder bijzondere omstandigheden met specifieke voorwaarden geregistreerd. In 2008 waren deze voorwaarden nog altijd van toepassing.

Voor uitgebreide informatie omtrent het geneesmiddel wordt verwezen naar de preparaattekst zoals deze zal worden gepubliceerd in het eerstvolgende Farmacotherapeutisch Kompas ([www.fk.cvz.nl](http://www.fk.cvz.nl)).

## 3. Uitgangspunten beoordeling

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

Plaveiselcelcarcinoom van het hoofd- en halsgebied, of hoofd-halskanker, is een algemene naam die wordt gebruikt voor een groep maligne tumoren die voorkomen in het gebied van de bovenste luchtwegen en het begin van het spijsverteringskanaal (mond- en keelholte, strottenhoofd). In tegenstelling tot veel andere landen is in Nederland de incidentie van hoofd-halskanker relatief laag maar wel stijgend. Jaarlijks worden 2.400-2.500 patiënten gediagnosticeerd. Orofaryngeale tumoren komen het meest voor, terwijl hypofaryngeale kanker tamelijk zeldzaam is (Richtlijn NWHHT/CBO 2004<sup>1</sup>; Seiwert & Cohen 2005<sup>2</sup>). De incidentie van hoofd-halskanker stijgt met de leeftijd. De ziekte is van oudsher geassocieerd met de risicofactoren roken en alcoholgebruik. De aanwezigheid van humane papillomavirussen is inmiddels ook als een belangrijke risicofactor onderkend<sup>1-2</sup>(Fakhry & Gillison 2006<sup>3</sup>).

Hoofd-halskanker wordt grofweg ingedeeld in drie stadia: het vroegtijdige stadium (stadia 0, I en II; 30-40% van de patiënten bij diagnose), het stadium waarin de tumor lokaal gevorderd is (III-IVA/B; 45-50%) en het stadium waarin de ziekte recidiveert of op afstand metastaseert (IVC; 5-10%). In het laatste stadium is de behandeling palliatief. De meeste gevallen van hoofd-halskanker (90%) betreffen plaveiselcelcarcinomen. De prognose van de aandoening is sterk gecorreleerd met de plaats van het ontstaan, het histologische type, het wel of niet aangetast zijn van de lymfeklieren en de stadiëring bij diagnose. Bij behandeling in het vroegtijdige stadium bedraagt de 5-jaars overleving 60 tot 90%. Voor het lokaal gevorderde stadium is de 5-jaars overleving daarentegen 30-35%. De belangrijkste oorzaak van het falen van een behandeling (60%) is het ontstaan van een locoregionaal recidief, gevolgd door metastasen met of zonder lokaal recidief (30%) en het ontstaan van secundaire primaire tumoren (5-13%)<sup>1,2</sup>(Argiris et al. 2004<sup>4</sup>). De mediane overleving van niet meer met chirurgie, radiotherapie en/of chemotherapie te behandelen hoofd-halskanker bedraagt ongeveer vier tot zeven maanden<sup>1-4</sup>.

Afhankelijk van stadium, type en plaats (oa. TNM classificatie) wordt hoofd-halskanker op een doorgaans gecombineerde wijze aangepakt. In het vroege stadium (0-II) kan het curatief worden behandeld met behulp van chirurgie, radiotherapie of een combinatie hiervan. De behandeling is zoveel mogelijk gericht op het behoud van voor de kwaliteit van leven belangrijke functies (het vermijden van de noodzaak tot gebruik sondevoeding, slikken, en de ademhaling). Voor de behandeling van patiënten met een lokaal gevorderde tumor (III-IVB) zijn verschillende strategieën beschikbaar. Chirurgie en radiotherapie, alleen of in combinatie, zijn daarvan de hoekstenen. De toepassing van radiotherapie in combinatie met chemotherapie wordt beperkt door de ernstige bijwerkingen ervan en/of het snel intreden van intolerantie. Epidermale groeifactor receptor (EGFR)-activiteit remmende middelen als cetuximab en tyrosinekinaseremmers zijn een mogelijk alternatief. In het bijzonder bij patiënten met een hoog risico op het ontstaan van recidieven zou door combinatie met EGF-remmende middelen het behandelresultaat van chemoradiatie kunnen worden verbeterd. Bij het falen van de behandeling van lokaal gevorderde tumoren wordt vanwege de hoge morbiditeit en toxiciteit meestal afgezien van verdere chirurgie of bestraling en bestaat de behandeling uit palliatieve chemotherapie en beste ondersteunende zorg. Sommige patiënten met een vergevorderde ziekte lijken nog wel met fotodynamische therapie met temoporfine en beste ondersteunende zorg te kunnen worden behandeld<sup>1-2</sup> (Hopper 2000<sup>5</sup>; Trotti 2000<sup>6</sup>; Lou et al. 2003<sup>7</sup>) .

Fotodynamische therapie wordt uitgevoerd door de te behandelen tumor vier dagen na de intraveneuze toediening van temoporfine (meta-tetrahydroxyphenylchlorin of mTHPC) te belichten met per vezel aangevoerd koud laserlicht met een golflengte van 652 nm. Door de belichting ontstaan reactieve vormen van zuurstof met een celdodend effect dat zich uit in het snelle afsterven van tumorweefsel in het behandelde gebied. Het effect van temoporfine is afhankelijk van intracellulaire reactie van het temoporfine (concentratie) met licht (intensiteit en duur) en zuurstof (concentratie/mate van doorbloeding). Een behandeling kan na minimaal vier weken worden herhaald<sup>5</sup>.

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

De geregisteerde indicatie verschilt met het in de richtlijn 'mondholte- en orofarynxcarcinoom'<sup>1</sup> beschreven gebruik als alternatief voor primaire chirurgie bij de behandeling van kleine (T1) tumoren in de mondholte. Uitgaande van de geregisteerde indicatie bestaat de vergelijkende behandeling uit best mogelijke ondersteunende zorg al of niet aangevuld met palliatieve chemotherapie .

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

Bij de evaluatie van temoporfine is gebruik gemaakt van de IB tekst<sup>8</sup>, het EPAR<sup>9</sup> en van onderzoeksresultaten die zijn gepubliceerd in peer-reviewed tijdschriften. Ten behoeve van de evaluatie is op 7 april 2008 de literatuur onderzocht (Med-line via PUB-Med, Embase en de Cochrane Library). Zoektermen (alleen of in combinaties): temoporfin, meta-tetrahydroxyphenylchlorin, mTHPC, head and neck cancer, photodynamic therapy. Het onderzoek leverde enige aanvullende referenties op<sup>2-4,14,15</sup>.

## **4. Therapeutische waarde**

De therapeutische waarde van fotodynamische therapie met temoporfine is beoordeeld op de criteria werkzaamheid, effectiviteit, bijwerkingen, kwaliteit van leven, ervaring, toepasbaarheid en gebruiksgemak. Bij de behandeling van solide tumoren wordt de werkzaamheid van een middel beoordeeld aan de hand van een viertal uitkomsten: complete respons (CR), partiële respons (PR), stabilisatie (SD), en progressie van de ziekte (PD) (Miller et al. 1981<sup>10</sup>; Therasse et al. 2000<sup>11</sup>). Het responspercentage ('overall response rate') is de som van het percentage complete en de partiële respons<sup>11</sup>. Bij het onderzoek naar de werkzaamheid van fotodynamische therapie met temoporfine is gebruik gemaakt van de WHO criteria<sup>10</sup>. De (mediane) tijd tot progressie en de (mediane) progressievrije overleving gelden als intermediaire parameters voor de effectiviteit. De (mediane) algehele overleving is hiervoor de definitieve maat (CHMP guideline 2005<sup>12</sup>).

### **4.a. Werkzaamheid en effectiviteit**

Uit preklinisch onderzoek is gebleken dat na belichting (golflengte laserlicht: 652 nm; dosis: 20 J/cm<sup>2</sup>; stralingsintensiteit: 100 mW/cm<sup>2</sup>; duur belichting: ca. 200 seconden) van temoporfine bevattend tumorweefsel er tot op een diepte 10-15 mm vanaf het oppervlak celdood optreedt<sup>x</sup>. De dosering van temoporfine, 0,15 mg/kg, en het na injectie tot het moment van belichting aanbevolen tijdsinterval van 96 uur is gekozen op basis van gegevens uit preklinische en fase I en II onderzoeken bij gezonde vrijwilligers en patiënten. De voornaamste beperking voor het gebruik van hogere doseringen is het optreden overgevoelighedsreacties bij blootstelling aan licht (fotosensitiviteit). Temoporfine wordt specifiek in tumorweefsel opgenomen<sup>5,8,9</sup>.

Voor de registratie van temoporfine waren er gegevens beschikbaar van een viertal open, niet gecontroleerde en niet vergelijkende fase II onderzoeken met in totaal 314 patiënten. Zij hadden een primair plaveiselcelcarcinoom in de mond- of keelholte, een secundaire of teruggekeerde tumor in de mond- en keelholte, of een vergevorderde, niet meer met chirurgie of radiotherapie te behandelen tumor op deze plaatsen. Op basis van de resultaten van deze onderzoeken is alleen het gebruik van temoporfine bij deze laatste groep uitbehandelde patiënten geregistreerd<sup>8,9</sup>. Na registratie zijn sommige resultaten van dit onderzoek gepubliceerd (D'Cruz et al. 2004<sup>13</sup>).

De primaire onderzoeksparameter was de som van de verandering van de samengestelde score van een viertal kenmerkende symptomen (pijn, het kunnen kauwen of doorslikken van voedsel, de mate waarin het aangezicht door de aandoening werd verminkt en het spraakvermogen) als gemeten met behulp van een specifieke vragenlijst en de mate waarin te verwachten complicaties (het doorbreken van een fistel, beschimmeling [fungation] en het verval van de luchtpijpopening [disintegration of tracheostomy]) door de fotodynamische behandeling konden worden voorkomen. De normalisatie of verbetering van de ernst of het niet optreden van tenminste twee symptomen of complicaties gold hierbij als een objectieve verbetering ('clinical benefit'). Secundaire parameters waren het responspercentage, de algemene kwaliteit van leven en die met betrekking tot het verlies van specifieke functies of het optreden van bepaalde symptomen, de éénjarige overleving en de verandering van de Karnofsky Performance Score. Van de behandeling werd in eerste instantie het effect op de korte termijn (12-16 weken) beoordeeld. Na het afsluiten van deze fase werden patiënten op de lange termijn gevolgd voor wat betreft de duur van de respons en de overleving<sup>9,13</sup>.

Bij het voor de registratie bepalende onderzoek bij patiënten met een vergevorderde ziekte kon het behandelresultaat van 147 patiënten uit India (N=73), Europa (N=53), de VS (N=17) en Egypte (N=5) met primaire tumoren in de wang, tong, mondbodem, keelholte en/of amandelen worden beoordeeld. In totaal kregen deze patiënten 194 keer een fotodynamische behandeling. Ongeveer 70% (EU/VS: 75%; India/Egypte: 66%) van hen was bij een voorgaande behandeling aan de tumor

geopereerd, 90% was eerder bestraald en ongeveer 40% was eerder chemotherapeutisch behandeld. Bij 128 patiënten was de fotodynamische behandeling gericht op het verminderen van de tumorgrootte, bij 19 op het voorkomen van het ontstaan van complicaties. De gepubliceerde resultaten betreffen alleen de gegevens van de 128 patiënten die voor de tumorgroei werden behandeld. Bij deze patiënten werd de tumorgroei op 145 plaatsen behandeld. De gegevens van 49 patiënten van wie de korte termijn evaluatie bij het opstellen van de voor de registratie gebruikte interim-analyse nog niet was afgesloten, zijn niet gepubliceerd<sup>9</sup>.

Bij 28 van de 128 voor de tumorgroei behandelde patiënten (22%) trad er een verbetering op in de mate waarin symptomen zich voordeden. Bij de helft van deze patiënten betrof de verbetering alle vijf symptomen. De mediane duur van de verbetering bedroeg 21 dagen (gemiddeld 44 dagen)<sup>9,13</sup>.

Bij een kwart van alle patiënten (37/147) was er na de eerste behandeling een positief initieel behandeldeffect in de vorm van een complete (N=20) of partiële (N=17) respons. Bij 62 patiënten was de ziekte stabiel of verergerde deze, bij 57 patiënten kon het effect van de behandeling niet worden beoordeeld (46 patiënten [31%] overleden). Bij vijftig patiënten (CR: 17; PR: 4) kon het behandeldeffect op de langere termijn worden beoordeeld. Na één jaar namen van deze groep nog 27 patiënten deel aan het onderzoek (16 patiënten [42% cumulatief] overleden). Van hen hadden 12 (8%) een complete en 3 een partiële respons (2%). Bij de overige patiënten was de ziekte stabiel of progressief (N=8) of kon deze niet meer worden geëvalueerd (N=4). Van de 37 patiënten die een tweede keer werden behandeld verdween de ziekte bij 6 patiënten geheel en bij 4 gedeeltelijk. Na één jaar was één patiënt nog altijd hersteld (totaal CR: 9%). Bij de overige patiënten was de ziekte stabiel of progressief (N=5) of kon deze niet meer worden geëvalueerd (N=3). Van 102 behandelingen (N=82) kon het effect van de behandeling op de tumorgrootte worden beoordeeld. Het beste resultaat werd verkregen bij tumoren met een dikte van 1 cm of minder, in het bijzonder wanneer het gehele oppervlak van de tumor kon worden verlicht. De gemiddelde duur van de respons bedroeg 108 dagen (SD:107). Bij patiënten met een complete respons hield dit effect gemiddeld 145 (SD: 145) dagen aan<sup>9,13</sup>.

Van 128 alleen voor de tumorgroei behandelde patiënten kon de respons bij 99 van hen worden beoordeeld<sup>6,10</sup>. Bij 16% kwam het tot een complete respons. De mediane duur van deze respons bedroeg 2,8 maanden (gemiddeld 4,8 maanden). Van 102 tumoren kon de afname van de omvang van de tumor worden beoordeeld. Van 58% nam de grootte met de helft of meer af (43% verdween volledig). De mediane duur van dit 100% effect was 3,8 maanden. Voor alle 128 patiënten bedroeg de duur van de mediane overleving acht maanden (1-jaar overlevingspercentage: 37%). De mediane duur van de overleving van patiënten met een complete respons bedroeg 11 maanden tegen 7 maanden voor patiënten met een gedeeltelijke of geen respons (1-jaars overlevingspercentages: 73 vs 32%). Voor patiënten bij wie de tumor geheel verdween bedroeg de duur van de algehele overleving 14 maanden tegen 7 maanden voor patiënten bij wie dit niet het geval was. Van deze patiëntengroepen bedroegen de 1-jaars overlevingspercentages respectievelijk 61 en 27%<sup>13</sup>.

Bij niet eerder behandelde patiënten (N=108) met tumoren met een dikte van minder dan 0,5 cm bedroeg het geschatte percentage patiënten met een complete respons na één jaar 82% (95% BI: 72-92%) en na twee jaar 75% (95% BI: 63-88%). Van dit onderzoek ontbreken echter verdere lange termijn gegevens<sup>9</sup>. Bij patiënten bij wie de tumor na een eerste, niet fotodynamische behandeling terugkeerde (dikte < 0,5 cm) (onderzoek 03; N=41) of er een tweede primaire tumor (dikte < 0,5 cm) ontstond (onderzoek 08; N=40) en bij wie het behandeldeffect kon worden geëvalueerd (03: N=17/08: N=28) lag het percentage patiënten met een complete respons tussen de 50 en 65% (ORR: 60-75%). De gemiddelde overlevingsduur lag tussen de 500 en 600 dagen. De lange termijn resultaten van deze onderzoeken zijn niet verder uitgewerkt noch gepubliceerd<sup>9</sup>.

**Discussie:** vergevorderde hoofd-halskanker wordt gekenmerkt door een hoge mortaliteit en een korte overlevingsduur<sup>1,2,4,6</sup>. In het registratieonderzoek bedroeg de sterfte op korte termijn meer dan 30%<sup>9,13</sup>. Desondanks resulteerde de toepassing van fotodynamische therapie met temoporfine bij in totaal 9% van de patiënten in een herstel dat tenminste één jaar aanhield. Daarbij bleek deze behandeling vooral werkzaam te zijn bij relatief dunne tumoren (dikte < 1 cm) van een geringe omvang waarvan het mogelijk was het gehele oppervlak te belichten<sup>9,13</sup>. Van de patiënten die werden behandeld met het oogmerk de tumorgroei te beperken was 37% één jaar na de eerste behandeling nog in leven en bedroeg de mediane duur van de overleving acht maanden. Voor patiënten met een complete respons of bij wie de tumor volledig verdween waren deze termijnen aanzienlijk langer (11 en 14 maanden)<sup>13</sup>. Uitgewerkte gegevens van het gehele onderzoek over de

algehele overleving zijn echter niet beschikbaar. De gegevens van de overleving die inmiddels wel beschikbaar zijn gekomen hebben slechts betrekking op een deel van de patiënten. Zij geven aan dat bij patiënten bij wie de tumor(en) goed kunnen worden behandeld en die vervolgens positief op de behandeling reageren de duur van mediane overleving ten opzichte van de in de literatuur genoemde overlevingsduur van ongeveer vier tot zeven maanden sterk toeneemt<sup>13</sup>. Door het ontbreken van een controlegroep en de tijd die na het afsluiten van het registratieonderzoek inmiddels is verstreken, is echter niet duidelijk wat de werkelijke winst van deze behandeling is.

De registratie van fotodynamische therapie met temoporfine was vooral het gevolg van de gezien het ziektestadium opmerkelijke respons. Onder meer door het ontbreken van een controlegroep, het behandelen van patiënten met een voor een optimale belichting te omvangrijke tumoren en een in de tijd onvolledige uitwerking van het onderzoek was de bewijsvoering echter beperkt. De methodologisch zwakke opzet en uitvoering van het onderzoek leidde ertoe dat de registratie van deze behandeling alleen onder bijzondere omstandigheden werd toegekend<sup>9</sup>. Van het bij registratie vereiste in Europa uit te voeren bevestigende onderzoek zijn nog geen resultaten gepubliceerd<sup>8,9</sup>.

Conclusie: bij de behandeling van vergevorderd, niet meer met chirurgie, radiotherapie en/of chemotherapie te behandelen plaveiselcarcinoom in de mond en keelholte leidt de toepassing van fotodynamische therapie met temoporfine bij ongeveer 10-20% van de patiënten tot een complete respons waarbij de tumor vaak geheel verdwijnt en de ziektelast vermindert. Dit laatste geldt ook voor patiënten met een partiële respons. Het resultaat van de behandeling wordt sterk beïnvloed door de dikte van de tumor en de mogelijkheid deze geheel te belichten. Bij ongeveer 10% van de patiënten met een complete respons hield het behandeldeffect gedurende tenminste één jaar aan. Ten opzichte van de in de literatuur genoemde overlevingsduur lijkt in het bijzonder bij patiënten met een complete respons de duur van de mediane overleving aanzienlijk te kunnen toenemen. Er is geen vergelijking gemaakt met de beste ondersteunende zorg en actuele onderzoeksgegevens ontbreken. Het is daarom niet duidelijk hoe effectief de behandeling precies is.

#### **4.b. Bijwerkingen**

Bijwerkingen van fotodynamische therapie met temoporfine zijn vooral lokaal. Als gevolg van de toediening van het temoporfine is de plaats van de injectie vaak pijnlijk. De na belichting meest voorkomende bijwerkingen zijn een soms zeer ernstige pijn in het gezicht (10-50%), pijn op de plaats van behandeling, gezichtsoedeem en de gevolgen van het snelle afsterven van weefsel in de mond. Verder komt het vaak tot bloedingen en kunnen patiënten (tijdelijk) niet of alleen met moeite eten. Ook ontstaan vaak infecties en ontstekingsreacties bij de plaats van de behandeling. De meeste lokale bijwerkingen zijn echter voorbijgaand of behandelbaar (i.h.b. pijn). Specifieke systemische bijwerkingen komen daarentegen in beperkte mate voor<sup>5,8,9,13</sup>.

Door de toediening van temoporfine kunnen tot geruime tijd (6 maanden) na de behandeling bij blootstelling aan zonlicht of felle binnenverlichting overgevoelighedsreacties van de huid rond de plaats van injectie optreden. Bij ongeveer 1% van de met fotodynamische therapie behandelde patiënten kwam het tot een ernstige reactie<sup>8,9</sup>.

#### Conclusie:

Fotodynamische therapie met temoporfine leidt bij veel patiënten tot pijn in het gezicht of op de plaats van de behandeling. Als gevolg van het afsterven van weefsel in de mond- of keelholte kunnen oedemen, bloedingen, infecties en ontstekingen ontstaan. Vaak hebben patiënten daardoor moeite met eten. Bij blootstelling aan licht kunnen tot geruime tijd na de behandeling soms ernstige overgevoelighedsreacties ontstaan.

#### **4.c. Kwaliteit van leven**

Over de invloed van fotodynamische therapie op de kwaliteit van leven zijn geen gegevens gepubliceerd.

#### **4.d. Ervaring**

Sinds de registratie in 2001 is aan meer dan 2.000 patiënten temoporfine toegediend (opgave fabrikant).

Conclusie: de met temoporfine opgedane ervaring is beperkt.

#### **4.e. Toepasbaarheid**

Fotodynamische therapie met temoporfine mag niet worden gebruikt bij patiënten met porfyrie, bij de behandeling van tumoren die in een groot bloedvat in of vlakbij de te belichten plaats groeien, wanneer binnen 30 dagen na behandeling een operatie of oogonderzoek waarvoor een spleetlamp nodig wordt voorzien en als behandeld wordt met een geneesmiddel dat lichtgevoeligheid veroorzaakt<sup>8,9</sup>.

Na toediening van temoporfine dient de blootstelling aan zonlicht en felle binnenverlichting gedurende 15-30 dagen te worden vermeden. Na 15 dagen dient men geleidelijk aan de blootstelling van zonlicht te wennen. De plaats van injectie mag gedurende zes maanden na behandeling niet aan direct zonlicht worden blootgesteld<sup>8,9</sup>.

Fotodynamische therapie met temoporfine mag alleen in daartoe gespecialiseerde centra worden toegepast<sup>8,9</sup>.

Conclusie: ter voorkoming van overgevoelighedsreacties dient gedurende 15-30 dagen na toepassing van fotodynamische therapie met temoporfine blootstelling aan direct zonlicht en felle binnenverlichting en bij medische behandelingen gebruikte felle lichtbronnen vermeden te worden.

#### **4.f. Gebruiksgemak**

Temoporfine wordt toegediend als intraveneuze injectie.

## **5. Overige overwegingen**

#### **5.a. Kosten**

Temoporfine kost 7000 euro per flacon van 5 ml (bevat 20 mg temoporfine). Voor de behandeling van een patiënt van 70 kg is 10,5 mg temoporfine nodig. Flacons met een inhoud van 3,5 ml zijn wel geregistreerd maar niet in de handel.

#### **5.b. Bijzonderheden**

Fotodynamische therapie met temoporfine lijkt ook te kunnen worden toegepast bij de curatieve behandeling van kleine tumoren in de mondholte<sup>2</sup> (Hopper et al. 2004<sup>14</sup>; Copper et al. 2007<sup>15</sup>).

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

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

Temoporfine dient volgens de geregistreerde indicatie te worden toegepast.

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

Bij de behandeling van vergevorderd, niet meer met chirurgie, radiotherapie en/of systemische chemotherapie te behandelen plaveiselcelcarcinoom in de mond- en keelholte leidt de toepassing van fotodynamische therapie met temoporfine bij ongeveer 10-20% van de patiënten tot een complete respons waarbij de tumor vaak geheel verdwijnt en de ziektelast vermindert. Dit laatste geldt ook voor patiënten met een partiële respons. Het resultaat van de behandeling wordt sterk beïnvloed door de dikte van de tumor en de mogelijkheid deze geheel te belichten. De beperkingen van de behandeltechniek vereisen een zorgvuldige selectie van patiënten die voor deze behandeling in aanmerking komen. Het is niet duidelijk in hoeverre de in het fase II registratieonderzoek onderzochte patiëntengroep overeenstemt met de groep die blijkens de registratie voor een behandeling met fotodynamische therapie met temoporfine in aanmerking komt. In het registratieonderzoek hield bij ongeveer 10% van de patiënten met een complete respons het behandelresultaat gedurende tenminste één jaar aan. Verdere gegevens over de effectiviteit van de behandeling zijn echter beperkt beschikbaar terwijl ook actuele onderzoeksgegevens ontbreken. Er is geen vergelijking gemaakt met de beste ondersteunende zorg. Hoewel ten opzichte van de in de literatuur genoemde overlevingsduur, in het bijzonder bij

patiënten met een complete respons, de duur van de mediane overleving aanzienlijk lijkt te kunnen toenemen, is het daarom niet duidelijk hoe effectief de behandeling precies is.

## 7. CFH-advies

Fotodynamische therapie met temoporfine kan gebruikt worden bij de behandeling van patiënten met plaveiselcelcarcinoom in het hoofd-halsgebied bij wie eerdere therapie niet is aangeslagen en die niet in aanmerking komen voor radiotherapie, chirurgie of systemische chemotherapie. De beperkingen van de behandeltechniek vereisen dat de tumor een geringe dikte heeft en dat deze geheel belicht kan worden. Precieze gegevens over de effectiviteit van de behandeling zijn niet beschikbaar.

## 8. Literatuur

1. NWHHT/CBO richtlijn 'Mondholte- en orofarynxcarcinomen. CBO, Utrecht 2004 ([www.nwhht.nl](http://www.nwhht.nl) / [www.cbo.nl](http://www.cbo.nl)).
2. Seiwert TY, Cohen EEW. State-of-the-art management of locally advanced head and neck cancer. Br J Cancer 2005; 92:1341-1348.
3. Fakhry C, Gillison ML. Clinical implications of human papillomavirus in head and neck cancers. J Clin Oncol 2006; 24:2606-2611.
4. Argiris A, Brockstein BE, Haraf DJ, et al. Competing causes of death and second primary tumors in patients with locoregionally advanced head and neck cancer treated with chemotherapy. Clin Cancer Res 2004; 10:1956-1962.
5. Hopper C. Photodynamic therapy: a clinical reality in the treatment of cancer. Lancet Oncology 2000; 1:212-219.
6. Trotti A. Toxicity in head and neck cancer: a review of trends and issues. Int J Rad Oncol Biol Phys 2000; 47:1-12.
7. Lou P-J, Jones L, Hopper C. Clinical outcomes of photodynamic therapy for head and neck cancer. Technol in cancer res & treatment 2003; 2:311-317.
8. 1B tekst temoporfine (Foscan®)(rev. 8; 25-11-2007). EMEA, London. ([www.emea.eu.int/index/indexh1.htm](http://www.emea.eu.int/index/indexh1.htm)).
9. EPAR temoporfine (Foscan®)(rev. 8; 25-11-2007). EMEA, London ([www.emea.eu.int/index/indexh1.htm](http://www.emea.eu.int/index/indexh1.htm)).
10. Miller AB, Hoogstraten B, Staquet M, Winkler A. Reporting results of cancer treatment. Cancer 1981; 47:207-214.
11. Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. EORTC, NCI-US, NCI-Can. J Natl Cancer Inst 2000; 92:205-216.
12. CHMP/EWP. Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man (14-12-2005). EMEA, London, 2006 ([www.emea.eu.int/index/indexh1.htm](http://www.emea.eu.int/index/indexh1.htm)).
13. D'Cruz AK, Robinson MH, Biel MA. mTHPC-mediated photodynamic therapy in patients with advanced, incurable head and neck cancer: a multicenter study of 128 patients. Head & Neck 2004; 232-240.
14. Hopper C, Kübler A, Lewis H, et al. mTHPC-mediated photodynamic therapy for early oral squamous cell carcinoma. Int J Cancer 2004; 111:138-146.
15. Copper MP, Triesscheijn M, Tan IB, et al. Photodynamic therapy in the treatment of multiple primary tumours in the head and neck, located to the oral cavity and oropharynx. Clin Otolaryngol 2007; 32:185-189.

*Deze tekst is door de Commissie Farmaceutische Hulp vastgesteld in haar vergadering van 23 juni 2008.*

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

## Kostenprognose gebruik temoporfine (Foscan®)

### 1. Inleiding

De NVZ heeft het CVZ verzocht om advies uit brengen over de geprognoseerde kosten voor temoporfine (Foscan®) in 2008. Dit gebeurt in het kader van de toetsing van het in de beleidsregel dure geneesmiddelen vastgelegde kostencriterium. Deze toetsing vormt samen met de therapeutische waardebeoordeling de basis voor het besluit over de voorlopige opname van een geneesmiddel in de beleidsregel dure geneesmiddelen. Hierbij wordt uitgegaan van het verwachte gebruik met als uitgangspunt de patiëntendoelgroep waarvoor het CVZ heeft aangegeven dat het middel gezien het belang van de volksgezondheid in de beleidsregel moet worden opgenomen. Het gebruik buiten deze indicatie wordt niet in deze kostenprognose meegenomen omdat dit voor de opname in de beleidsregel niet relevant is.

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

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

### 2. Uitgangspunten

#### 2.1 Indicatie

Temoporfine is geïndiceerd voor de palliatieve behandeling van patiënten met gevorderd plaveiselcelcarcinoom in het hoofd hals gebied bij wie eerdere therapie niet is aangeslagen en die niet in aanmerking komen voor radiotherapie, chirurgie of systemische chemotherapie<sup>1</sup>.

#### 2.2 Aantal Patiënten

Jaarlijks worden ongeveer 800 patiënten gediagnosticeerd met een carcinoom van de mondholte of de orofarynx. De incidentie van deze carcinomen neemt toe en stijgt jaarlijks met zo'n 4%.<sup>2</sup> De primaire behandeling van het mondholtecarcinoom en het orofarynxcarcinoom bestaat uit chirurgie en/of radiotherapie. Bij één op de drie patiënten ontwikkelt zich in de loop van de tijd een tweede primaire tumor of een recidief. Bij minder dan 15% van de patiënten is chirurgie en/of radiotherapie nog een behandelingsoptie, de overige patiënten zijn aangewezen op beste ondersteunende zorg of behandeling met temoporfine<sup>2</sup>. Op basis van deze gegevens komen jaarlijks tussen de 200 en 250 patiënten in aanmerking voor behandeling met temoporfine.

De aanvrager stelt dat jaarlijks maximaal 400 patiënten in aanmerking komen voor behandeling met temoporfine, aangezien de 8 academische centra met geavanceerde oncologische afdelingen in Nederland elk een behandelcapaciteit van 50 patiënten per jaar hebben. Op dit moment worden in het NKI/AvL reeds 50 uitbehandelde patiënten met gevorderd plaveiselcelcarcinoom in het hoofd hals gebied per jaar behandeld (2007). Aangezien het NKI/AvL met haar speciale 'photo dynamic treatment' (PDT) behandelcentrum beschouwd kan worden als het expertise centrum voor de behandeling met temoporfine in Nederland, ligt het aantal patiënten dat behandeld wordt in het NKI/AvL op dit moment hoger dan het aantal behandelde patiënten in de andere academische centra. In 2006 zijn in totaal 42 patiënten in Nederland behandeld en in 2007 65. De aanvrager verwacht een stijging van de behandeling met temoporfine naar respectievelijk 80 patiënten in 2008; 110 patiënten in 2009; 135 patiënten in 2010 en 170 patiënten in 2011. Voor de kostenprognose wordt uitgegaan van 135 patiënten die behandeld zullen worden met temoporfine.

Het is mogelijk dat patiënten een herbehandeling krijgen met temoporfine. Het is niet duidelijk wel deel van de patiënten voor herbehandeling in aanmerking komt. Het totaal aantal behandelingen zal mogelijk in de praktijk iets hoger liggen vanwege de mogelijkheid tot herbehandeling



Op basis van bovenstaande gegevens wordt het totaal aantal patiënten dat jaarlijks in aanmerking komt voor behandeling met temoporfine geschat op 135 patiënten.

### *2.3 Kosten van het geneesmiddel*

1 injectieflacon van 5ml met 20 mg temoporfine kost € 7.000,-. Flacons met een inhoud van 3,5 ml zijn wel geregistreerd maar niet in de handel. De dosering bedraagt 0.15 mg/kg lichaamsgewicht. Voor een gemiddelde patiënt van 70 kilogram is 10,5 mg temoporfine nodig, hetgeen overeenkomt met 2,625 ml uit de injectieflacon, de resterende 2,375 ml zal waarschijnlijk als spillage afgevoerd worden. De kosten voor de behandeling van één patiënt bedragen dus € 7.000,- op jaarbasis.

### **3. Kostenprognose**

Het potentiële gebruik van temoporfine als palliatieve behandeling bij gevorderd plaveiselcelcarcinoom van het hoofd halsgebied kost € 945.000,- uitgaande van 135patiënten die jaarlijks worden behandeld.

### **4. Referenties**

1. EPAR temoporfin Foscan® EMEA London 2005
2. NWHHT/CBO richtlijn 'Mondholte - en orofarynxcarcinomen. CBO, Utrecht 2004 ([www.nwhht.nl](http://www.nwhht.nl) / [www.cbo.nl](http://www.cbo.nl)).

## Vraagstelling doelmatigheidstoets temoporfine (Foscan®) voor de palliatieve behandeling van patiënten met gevorderd plaveiselcelcarcinoom in het hoofd hals gebied

### Samenvatting

De Commissie Farmaceutische Hulp heeft de beoordeling van de vraagstelling doelmatigheidstoets vastgesteld voor temoporfine voor de palliatieve behandeling van patiënten met gevorderd plaveiselcelcarcinoom in het hoofd hals gebied.

<b>Vraagstelling doelmatigheid</b>	Wat is de doelmatigheid van temoporfine in de dagelijkse praktijk bij de palliatieve behandeling van het gevorderd plaveiselcelcarcinoom in het hoofd hals gebied (3 jaar na opname in de beleidsregel).
<b>Patiëntenpopulatie</b>	Patiënten met gevorderd plaveiselcelcarcinoom in het hoofd hals gebied.
<b>Vergelijkende behandeling</b>	De gebruikelijke behandeling bestaat uit best mogelijke ondersteunende zorg al of niet aangevuld met palliatieve chemotherapie.
<b>Effectiviteit</b>	Het aantal gewonnen levensjaren (life years saved; LYS); het aantal voor kwaliteit van leven gecorrigeerde levensjaren (QALYs); de levenskwaliteit van de patiënt (kwalitatief).
<b>Kosten</b>	Direct medische kosten en de indirecte niet medische kosten.
<b>Incrementele kosteneffectiviteit</b>	Een kosten-utiliteitsanalyse (KUA) waarin de incrementele kosten per QALY worden uitgedrukt en een kosten-effectiviteitsanalyse (KEA), waarin de incrementele kosten per gewonnen levensjaar worden uitgedrukt.
<b>Model</b>	Het voor de UK ontwikkelde model zal worden aangepast voor de Nederlandse behandelsituatie en zal gebruikt worden voor het vaststellen van de doelmatigheid.
<b>Tijdshorizon</b>	De gegevensverzameling voor de geïncludeerde patiënten zal 13-15 maanden bedragen. De actieve behandeling wordt gevolgd (1-3 maanden) vervolgens is er na één jaar nog een follow-up van de patiënten. Het is niet duidelijk of langere follow-up perioden middels het model geanalyseerd zullen worden.
<b>Doelmatigheidsindicatie</b>	De doelmatigheidsindicatie is gebaseerd op gegevens voor de UK. De incrementele kosteneffectiviteitsratio d.w.z. de kosten per LYS voor temoporfine vergeleken met geen behandeling (best mogelijke ondersteunende zorg) bedraagt €17.800,00 terwijl de behandeling met temoporfine dominant was ten opzichte van zowel de palliatieve behandeling met chemotherapie als de palliatieve behandeling met chirurgie.
<b>Uitkomstenonderzoek</b>	Beschrijving van de te verzamelen gegevens op basis waarvan de doelmatigheid van temoporfine wordt geanalyseerd én een uitspraak over de doelmatige toepassing van temoporfine in de

dagelijkse praktijk kan worden gedaan.

***Gegevensverzameling  
doelmatigheid***

Voorgesteld wordt om alle patiënten die een behandeling met temoporfine krijgen in het NKI/AvL (Amsterdam) of in één van de academische centra te includeren in het prospectieve uitkomstenonderzoek.

De volgende informatie wordt verzameld:

- Gegevens over de levenskwaliteit van de patiënt, kwalitatief middels de FACT-BRM, en kwantitatief middels de EQ-5D.
- Gegevens betreffende de overleving van de patiënt.
- Direct medische kostengegevens die middels een kostenprotocol worden vastgelegd voor elke patiënt.
- Gegevens betreffende de arbeidsparticipatie van de patiënt die één jaar na afsluiting van de actieve behandeling worden verzameld.

Voor de vergelijkende behandeling d.w.z. palliatieve zorg bestaande uit chemotherapie zullen gegevens uit de literatuur en bestaande patiëntenbestanden gebruikt worden. Zo mogelijk zullen prospectief gegevens verzameld worden. Welke gegevens verzameld worden is niet beschreven.

***Gegevensverzameling  
doelmatige toepassing***

In het uitkomstenonderzoek zit geen voorstel voor het verzamelen van gegevens die inzicht geven in de doeltreffende toepassing van temoporfine in Nederland.

***Duur  
gegevensverzameling***

Het uitkomstenonderzoek zal starten na opname van temoporfine in de beleidsregel en een kleine 3 jaar duren.

***Randvoorwaarden en  
knelpunten***

- Er dient een gemeenschappelijk protocol te worden ontwikkeld waarin therapiekeus en behandeling worden vastgelegd.
- Alle KNO oncologische afdelingen dienen aan het uitkomstenonderzoek deel te nemen.
- De verzameling van kosten en kwaliteit van leven gegevens dient niet te belastend te zijn voor artsen en patiënten.
- In overleg met de artsen dient vastgesteld te worden of het geven van de vergelijkende behandeling palliatieve zorg wel ethisch is. Mogelijk dienen gegevens voor de vergelijkende behandeling retrospectief en/of via literatuur verkregen te worden.

***Lopend onderzoek en  
aanvullende gegevens***

Gegevens uit het op last van de EMEA geïnitieerde Europese klinische onderzoek naar temoporfin zullen gebruikt worden voor het onderbouwen van de doelmatigheid.

***Eindconclusie***

De CFH is van oordeel dat de vraagstelling doelmatigheid voor temoporfine voor de palliatieve behandeling van patiënten met gevorderd plaveiselcelcarcinoom in het hoofd hals gebied voldoende is uitgewerkt. De volgende punten behoeven volgens de CFH aandacht:

*Vergelijkende behandeling.* De vergelijkende behandeling d.w.z. palliatieve zorg bestaande uit chemotherapie dient goed omschreven te worden. Ook de gegevensverzameling voor de vergelijkende behandeling dient beschreven te worden.

*Uitkomstmaten.* De effectiviteitsparameters op basis waarvan de incrementele kosteneffectiviteit wordt gebaseerd betreffen gewonnen levensjaren (LYS) en voor kwaliteit van leven gecorrigeerde levensjaren (QALY). Bij voorkeur dienen naast overleving, ook de algehele response percentages ('efficacy') en de complete response percentages ('remissie') van behandeling met temoporfine ten opzichte van de vergelijkende behandeling geanalyseerd te worden. Naast de directe medische kosten en indirecte niet medische kosten, zouden ook de directe niet-medische kosten meegenomen moeten worden in het onderzoek.

*Kosten-effectiviteit.* De kosten-effectiviteits analyses zullen middels het voor Nederland aangepaste model worden doorgerekend. De tijdshorizon van het model dient levenslang te zijn. Verder dient rekening gehouden te worden met het ontstaan van een recidief of nieuwe primaire tumor en de mogelijkheid tot herbehandeling.

*Doeltreffende toepassing.* In het uitkomstenonderzoek dienen ook gegevens voor het vaststellen van de doeltreffende toepassing verzameld te worden; zoals: het aantal patiënten dat is behandeld, de dosis, de duur van de behandeling, behandeling van bijwerkingen.

## 1. Inleiding

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

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

- Literatuuronderzoek naar kosteneffectiviteit
- Onderzoeksvraag
- Onderzoekopzet: patiëntenpopulatie, vergelijkende behandeling, uitkomstmaten effectiviteit en kosten, tijdshorizon, methode gegevensverzameling, model, aanvullende gegevens
- Uitvoerbaarheid
- Randvoorwaarden en knelpunten
- Bestaand en lopend onderzoek

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

Op basis van de resultaten van het uitkomstenonderzoek zal over ten hoogste 3 jaar een beoordeling van de doelmatigheid plaatsvinden. Deze beoordeling van de doelmatigheid zal

samen met de herbeoordeling van de therapeutische waarde en het kostencriterium gebruikt worden om tot een oordeel over de definitieve plaatsing van temoporfine in de beleidsregel dure geneesmiddelen te komen.

## 2. Literatuuronderzoek

Begin juli 2007 is een literatuuronderzoek ter ondersteuning van de aanvraag uitgevoerd. Dit onderzoek was niet specifiek gericht op de vraagstelling doelmatigheidstoets. Tussen de 41 geciteerde artikelen zitten wel twee kosten-effectiviteitsstudies. De op de UK gebaseerde studie van Hopper et al.<sup>4</sup> De doelmatigheidsindicatie van temoporfine (zie H4) komt uit deze publicatie. Het Engelse model uit deze studie zal aangepast worden voor Nederland en gebruikt worden voor het onderbouwen van de doelmatigheid van temoporfine (t=3). De Engelse modelstudie is, 'gevuld' met Duitse kostengegevens, ook gebruikt om de kosten-effectiviteit van temoporfine in Duitsland te bepalen.

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

## 3. Onderzoeksvraag

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

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

De aanvrager heeft een doelmatigheidsindicatie voor de UK gegeven gebaseerd op de Engelse modelstudie<sup>4</sup>. Het voorstel voor het uitkomstenonderzoek richt zich vrijwel uitsluitend op de gegevensverzameling voor temoporfine ten behoeve van de doelmatigheid op t=3 jaar. De gegevensverzameling voor de vergelijkende behandeling, te weten palliatieve chemotherapie, is beknopt beschreven. De aanvrager geeft aan dat de gegevens die nodig zijn voor het vaststellen van de doeltreffende toepassing in het onderzoeksprotocol zijn opgenomen. Dit protocol is niet opgenomen in de vraagstelling doelmatigheidstoets.

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

## **4. Doelmatigheidsindicatie**

De doelmatigheidsindicatie wordt beschreven in het artikel van Hopper et al. 2004<sup>4</sup>.

### **4.1 Patiëntenpopulatie**

De patiëntenpopulatie die wordt benoemd in de doelmatigheidsindicatie betreft een hypothetisch cohort van 10.000 identieke patiënten met gevorderd hoofd hals kanker. Een omschrijving van deze patiëntenpopulatie wordt niet gegeven in het artikel. De patiënteninclusie en exclusie criteria zijn afkomstig uit gepubliceerde klinische studies, oa. uit de temoporfine registratiestudie<sup>5</sup>. De patiëntenpopulatie voor de temoporfine behandeling was niet dezelfde als die voor de vergelijkende behandelingen.

### **4.2 Vergelijkende behandeling**

Voor de doelmatigheidsindicatie is temoporfine vergeleken met geen behandeling (best mogelijke ondersteunende zorg), met de palliatieve behandeling met chemotherapie en met de palliatieve behandeling met chirurgie.

### **4.3 Uitkomstmaten – effectiviteit en kosten**

De primaire uitkomstmaat genoemd bij de doelmatigheidsindicatie is het aantal gewonnen levensjaren (Life years saved, LYS). Deze is afkomstig uit de diverse klinische studies (levensverwachting) en wordt uitgedrukt in gewonnen levensjaren. De IKER berekent de incrementele kosten per gewonnen levensjaar. Bij de vaststelling van de kosten worden alleen de direct medische kosten van de actieve behandelperiode meegenomen; zoals: kosten van het geneesmiddel cq. de palliatieve behandeling, toedieningskosten, verpleegdagen, honorarium medisch specialist, kosten voor andere medicatie, kosten voor counseling.

### **4.4 Tijdshorizon**

Voor de kosteneffectiviteitsanalyse is een farmaco-economisch model gebruikt. Het is niet duidelijk wat de tijdshorizon van de modelstudie is, ogenschijnlijk bedraagt deze uitsluitend de actieve behandelperiode (een paar maanden).

### **4.5 Model**

De kosteneffectiviteit zoals wordt berekend in de doelmatigheidsindicatie gaat uit van een farmaco-economisch model. Het type model, de structuur van het model, de eventuele gezondheidstoestanden en de uitgevoerde analyses worden niet inzichtelijk beschreven in het artikel of in het dossier. Als er aannames gedaan worden in de economische analyse dan dienen deze beschreven te worden. De gegevens over de levensverwachting voor temoporfine en de vergelijkende behandelingen worden gerapporteerd, alsmede de zorgconsumptiegegevens en de daarmee gepaard gaande kosten voor elk van de behandelingen. Hoe uiteindelijk middels het model de IKER wordt berekend is niet inzichtelijk beschreven.

- Voor de bepaling van de doelmatigheid na drie jaar geeft de aanvrager aan dat het Engelse model van Hopper et al. aangepast zal worden voor de Nederlandse behandel situatie. De aanvrager geeft aan dat de Nederlandse behandeling op basis van de richtlijnen en in overleg met de behandelende artsen dient te worden vastgelegd in een behandelprotocol. Daarnaast geeft de aanvrager aan dat naast de kosten per LYS ook kosten per QALY meegenomen zullen worden. Wat de specifieke aanpassingen voor Nederland zijn is niet beschreven.

#### **4.6 Incrementele kosteneffectiviteit op t=0 jaar**

De doelmatigheidsindicatie voor behandeling met temoporfine ten opzichte van de vergelijkende behandelingen in de UK wordt beschreven in het dossier. De doelmatigheidsindicatie is gebaseerd op gegevens uit klinische studies aangevuld met Engelse zorgconsumptiegegevens en kostengegevens. De incrementele kosteneffectiviteitsratio d.w.z. de kosten per gewonnen levensjaar (LYS) voor temoporfine vergeleken met geen behandeling (best mogelijke ondersteunende zorg) bedraagt €17.800,00 terwijl de behandeling met temoporfine dominant was ten opzichte van zowel de palliatieve behandeling met chemotherapie als de palliatieve behandeling met chirurgie<sup>4</sup>.

Conclusie: De aanvrager heeft een doelmatigheidsindicatie uitgewerkt. De CFH is van oordeel dat deze doelmatigheidsindicatie niet transfereerbaar is voor Nederland. De bruikbaarheid van de berekende IKER is dan ook moeilijk te schatten. Op basis van het Engelse model zijn een aantal gevoeligheidsanalyses uitgevoerd die grotendeels betrekking hadden op variatie in kosten van de verschillende behandelingen. Op basis van de summier beschrijving van het model en de gepresenteerde Engelse IKERs is het niet mogelijk om de kritische parameters die van invloed zullen zijn op de doelmatigheid vast te stellen.

De aanvrager dient daarom bij het indienen van het dossier ten behoeve van het vaststellen van de doelmatigheid (t=3 jaar) de volgende aspecten te adresseren:

- De CFH is van oordeel dat naast de gebruikte uitkomstmaat (gewonnen levensjaren) ook QALY's in de uiteindelijke berekening van de doelmatigheid zullen moeten worden meegenomen. De aanvrager geeft aan dat deze uitkomsten zullen worden meegenomen na drie jaar. Verder vindt de CFH dat naast overleving, ook de algehele response percentages ('efficacy') en de complete response percentages ('remissie') van behandeling met temoporfine ten opzichte van de vergelijkende behandeling geanalyseerd dient te worden.
- De CFH is van oordeel dat een meer uitgewerkt model, met een gedetailleerde beschrijving van de verschillende gezondheidstoestanden en de gekozen aannames alsmede een duidelijke beschrijving van de analyses in het dossier dient te zitten. Tevens moet bij voorkeur een elektronische versie van het model worden ingediend. In een dergelijk model kan ook rekening worden gehouden met lange termijns ontwikkelingen die buiten de studieduur van de klinische studie vallen. De aanvrager geeft momenteel alleen aan dat een voor Nederland aangepast model gebruikt zal worden om de incrementele kosteneffectiviteit na 3 jaar te bepalen.

### **5. Uitkomstenonderzoek**

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

#### **5.1. Patiëntenpopulatie**

Patiënten die behandeld worden met temoporfine worden meegenomen in het prospectieve uitkomstenonderzoek. Het is niet duidelijk of patiënten in de praktijk met de vergelijkende behandeling behandeld gaan worden. De gegevensverzameling voor de vergelijkende behandeling zal zo mogelijk prospectief, en anders retrospectief uit patiëntenbestanden of op basis van literatuur plaatsvinden. Het aantal te behandelen patiënten en de patiëntinclusiecriteria voor zowel behandeling met temoporfine als de vergelijkende behandeling moeten duidelijk beschreven worden in het dossier (t=3). Het is niet duidelijk of gegevens van buitenlandse patiënten worden meegenomen, en zo ja, of deze buitenlandse patiënten vergelijkbaar zijn met de Nederlandse patiënten.

## **5.2. Vergelijkende behandeling**

De vergelijkende behandeling bestaat uit best mogelijke ondersteunende zorg te weten palliatieve chemotherapie<sup>6</sup>. De aanvrager geeft aan dat er een gemeenschappelijk protocol dient te worden ontwikkeld op basis van de Nederlandse behandelrichtlijnen waarin therapeutische en behandeling worden vastgelegd. In overleg met de artsen dient vastgesteld te worden of het geven van de vergelijkende behandeling palliatieve chemotherapie wel ethisch is.

## **5.3 Gegevens uitkomstenonderzoek ten behoeve van doelmatigheid**

Voorgesteld wordt om in ieder geval alle patiënten die een behandeling met temoporfine krijgen te includeren in het prospectieve uitkomstenonderzoek.

De volgende informatie zal worden verzameld:

- Gegevens over de levenskwaliteit van de patiënt, kwalitatief middels de FACT-BRM, en kwantitatief middels de EQ-5D.
- Gegevens betreffende de overleving van de patiënt.
- Direct medische kostengegevens die middels een kostenprotocol worden vastgelegd voor elke patiënt.
- Gegevens betreffende de arbeidsparticipatie van de patiënt die één jaar na afsluiting van de actieve behandeling worden verzameld.

Voor de vergelijkende behandeling d.w.z. palliatieve chemotherapie zullen zo mogelijk prospectief gegevens verzameld worden. Welke gegevens verzameld worden is niet beschreven

## **5.4 Model**

Het voor de UK ontwikkelde model zal worden aangepast voor de Nederlandse behandelsituatie en zal gebruikt worden voor het vaststellen van de doelmatigheid. Inzicht in het type model en de structuur van het model wordt niet gegeven. De CFH is van oordeel dat het te gebruiken in model, inclusief eventuele gezondheidstoetstanden en aannames, dient te beschrijven in het dossier.

## **5.5 Vaststelling van de incrementele kosteneffectiviteit op t=3 jaar**

Een kosten-utiliteitsanalyse (KUA) waarin de incrementele kosten per QALY worden uitgedrukt en een kosten-effectiviteitsanalyse (KEA), waarin de incrementele kosten per gewonnen levensjaar worden uitgedrukt van temoporfine bij gevorderd hoofd hals plaveiselcelcarcinoom zal volgens de aanvrager worden berekend op t=3 jaar op basis van een aantal onderdelen:

- het voor Nederland aangepaste model zoals beschreven in de doelmatigheidsindicatie;
- de overleving op basis van de gegevens uit de klinische studies en het uitkomstenonderzoek;
- kwaliteit van leven: kwalitatief middels de FACT-BRM, en kwantitatief middels de EQ-5D;
- kosten op basis van gegevens uit het uitkomstenonderzoek, uitsluitend de directe medische kosten en de indirecte niet medische kosten worden meegenomen (maatschappelijk perspectief);
- kritische parameters zijn niet gedefinieerd.

## **5.6 Doeltreffende toepassing van het geneesmiddel in de dagelijkse praktijk**

In het uitkomstenonderzoek zit geen voorstel voor het verzamelen van gegevens die inzicht geven in de doeltreffende toepassing van temoporfine in Nederland. De aanvrager geeft aan dergelijke gegevens wel te verzamelen, deze gegevens maken deel uit van het te gebruiken onderzoeksprotocol.



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

- De vergelijkende behandeling te weten palliatieve chemotherapie moet goed omschreven worden. Ook de gegevensverzameling voor de vergelijkende behandeling dient beschreven te worden.
- Naast overleving zouden ook de algehele response percentages ('efficacy') en de complete response percentages ('remissie') van behandeling met temoporfine ten opzichte van de vergelijkende behandeling geanalyseerd te worden.
- Een beschrijving van de structuur van het model, de eventuele gezondheidstoestanden en de gedane aannamen dient te worden toegevoegd.
- Een beschrijving van de gegevens die verzameld worden ten behoeve van de doeltreffende toepassing.

## 6. Uitvoerbaarheid

In principe is het voorgestelde uitkomstenonderzoek goed uitvoerbaar. Het NKI/AvL is het expertisecentrum voor de behandeling met temoporfine en vanuit het NKI/AvL zal het uitkomstenonderzoek gecoördineerd worden. De beroepsgroep/ behandelaren zijn overeen gekomen van alle met temoporfine behandelde patiënten in Nederland gegevens vast te leggen in het door het NKI/AvL te beheren gegevensbestand. Wellicht zullen ook gegevens voor de vergelijkende behandeling palliatieve chemotherapie worden vastgelegd.

## 7. Knelpunten en randvoorwaarden

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

- Er dient een gemeenschappelijk protocol te worden ontwikkeld waarin therapiekeus en behandeling worden vastgelegd.
- Alle KNO oncologische afdelingen dienen aan het uitkomstenonderzoek deel te nemen.
- De verzameling van kosten en kwaliteit van leven gegevens dient niet te belastend te zijn voor artsen en patiënten.
- In overleg met de artsen dient vastgesteld te worden of het geven van de vergelijkende behandeling palliatieve zorg wel ethisch is. Mogelijk dienen gegevens voor de vergelijkende behandeling retrospectief en/of via literatuur verkregen te worden.

Conclusie: De CFH is van oordeel dat de opzet van het uitkomstenonderzoek voldoende is uitgewerkt.

## 8. Bestaand en lopend onderzoek

Gegevens uit het op last van de EMEA geïnitieerde Europese klinische onderzoek naar temoporfin zullen gebruikt worden voor het onderbouwen van de doelmatigheid<sup>7</sup>.

## 9. Eindconclusie

De CFH is van oordeel dat de vraagstelling doelmatigheid voor temoporfine voor de palliatieve behandeling van patiënten met gevorderd plaveiselcelcarcinoom in het hoofd hals gebied voldoende is uitgewerkt. De volgende punten behoeven volgens de CFH aandacht bij het opzetten van het uitkomstenonderzoek en het indienen van het dossier na 3 jaar:

*Vergelijkende behandeling*. De vergelijkende behandeling d.w.z. palliatieve zorg bestaande uit chemotherapie dient goed omschreven worden. Ook de gegevensverzameling voor de vergelijkende behandeling dient beschreven te worden.

*Uitkomstmaten*. De effectiviteitparameters op basis waarvan de incrementele kosteneffectiviteit wordt gebaseerd betreffen gewonnen levensjaren (LYS) en voor kwaliteit

van leven gecorrigeerde levensjaren (QALY). Bij voorkeur dienen naast overleving, ook de algehele response percentages ('efficacy') en de complete response percentages ('remissie') van behandeling met temoporfine ten opzichte van de vergelijkende behandeling geanalyseerd te worden.

Naast de directe medische kosten en indirecte niet medische kosten, zouden ook de directe niet-medische kosten meegenomen moeten worden in het onderzoek.

*Kosten-effectiviteit.* De kosten-effectiviteits analyses zullen middels het voor Nederland aangepaste model worden doorgerekend. De tijdshorizon van het model dient levenslang te zijn. Verder dient rekening gehouden te worden met het ontstaan van een recidief of nieuwe primaire tumor en de mogelijkheid tot herbehandeling.

*Model* Een beschrijving van de structuur van het model, de eventuele gezondheidstoestanden en de gedane aannamen dient te worden toegevoegd.

*Doeltreffende toepassing.* In het uitkomstenonderzoek dienen ook gegevens voor het vaststellen van de doeltreffende toepassing verzameld te worden; zoals: het aantal patiënten dat is behandeld, de dosis, de duur van de behandeling, behandeling van bijwerkingen.

## 10. Literatuur

1. Richtlijnen voor farmaco-economisch onderzoek, geactualiseerde versie. April 2006, Diemen, College voor Zorgverzekeringen.
2. Kuijpers MR, Toenders WGM. Procedure beoordeling intramurale geneesmiddelen. 06/241. 13-4-2006. Diemen, College voor Zorgverzekeringen.
3. Oostenbrink JB, Koopmanschap MA, Rutten FFH. Handleiding voor kostenonderzoek, methoden en richtlijn-prijzen voor economische evaluaties in de gezondheidszorg. 2000. Diemen, College voor Zorgverzekeringen.
4. Hopper C. et al. The cost-effectiveness of foscan mediated photodynamic therapy (Foscan-PDT) compared with extensive palliative surgery and palliative chemotherapy for patients with advanced head and neck cancer in the UK. J Oral oncology 2004; 40: 372-382.
5. D'Cruz AK et al. mTHPC-mediated photodynamic therapy in patients with advanced, incurable head and neck cancer: a multicenter study of 128 patients. Head and Neck 2004; 26: 232-240.
6. NWHHT/CBO richtlijn 'Mondholte- en orofarynxcarcinomen. CBO, Utrecht 2004 ([www.nwhht.nl](http://www.nwhht.nl) / [www.cbo.nl](http://www.cbo.nl)).
7. Bing Tan I. et al. 2007. Abstract. International Oncology Congress Shanghai.

*Deze tekst is door de Commissie Farmaceutische Hulp vastgesteld in haar vergadering van 23 juni 2008.*