



WAR CG notulen osimertinib (Tagrisso®) + chemotherapie bij NSCLC

**osimertinib (Tagrisso®) in combinatie met pemetrexed en
platinumbevattende chemotherapie voor de
eerstelijnsbehandeling van volwassen patiënten met gevorderde niet-
kleincellige longkanker (NSCLC), bij wie de tumoren EGFR exon-19-
deleties of exon-21 (L858R)-substitutiemutaties vertonen, eerste
bespreking**

23 juni 2025

FT: De FT-beoordelaar stelt de vragen zoals vermeld op de voorlegger.

WAR: De WAR-leden zijn het eens met de wijze waarop PFS en OS zijn meegenomen in het rapport, en kunnen zich ook vinden in de GRADE-beoordeling. Een WAR-lid suggereert om de indicatie aan te scherpen naar 'gemetastaseerde' in plaats van 'gevorderde' NSCLC, aangezien het merendeel (>95%) van de FLAURA2-studiepopulatie bij aanvang gemetastaseerde NSCLC (stadium IV) had, terwijl slechts een klein deel (<5%) lokaal gevorderde NSCLC (stadium IIIb/IIIc) had. Een ander WAR-lid merkt echter op dat het specifieke stadium hier niet zozeer uitmaakt; het gaat erom dat patiënten niet curatief te behandelen zijn, wat correct wordt aangeduid met 'gevorderd'. Er zijn geen andere inhoudelijke vragen of opmerkingen.

Conclusie: De WAR is het eens met de inhoud van het rapport en diens concept eindconclusie dat toevoeging van chemotherapie aan osimertinib bij deze indicatie niet voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk.

osimertinib (Tagrisso®) in combinatie met pemetrexed en platinumbevattende chemotherapie voor de eerstelijnsbehandeling van volwassen patiënten met gevorderde niet-kleincellige longkanker (NSCLC), bij wie de tumoren EGFR exon-19-deleties of exon-21 (L858R)-substitutiemutaties vertonen, tweede bespreking

Zorginstituut Nederland

13 oktober 2025

FT

Specifieke vragen dossier:

1. Bent u het eens met de conclusie dat de finale OS-data ook niet wijst op een klinisch relevant effect op de overleving?

Voor de toepassing van het staartcriterium van de PASKWIL-criteria zou, bevestigd door de NVMO, naar het laatste tijdstip in de Kaplan-Meier curve gekeken moet worden waarop nog minstens 20% van de interventiegroep at risk is. Het gaat dus niet per definitie om het verschil bij precies 36 maanden. Uit de aangeleverde Kaplan-Meier plot volgt dat het absolute verschil op 36 maanden 12% en op 48 maanden 8% is, waarbij op beide tijdstippen >20% van de interventiegroep nog at risk is. Echter, na 51 maanden is in de interventiegroep ook nog minimaal 20% at risk. Op basis van visuele inspectie van de Kaplan-Meier plot is het onduidelijk of het absolute overlevingsverschil op 51 maanden minimaal 10% betreft. Visueel lijken de curves vanaf 36 maanden afwisselend net onder en net boven een overlevingsverschil van 10% uit te komen, wat onzekerheid geeft. Op basis van de huidige aan de WAR voorgelegde gegevens kan het staartcriterium niet goed worden toegepast, en kan er dus niet met zekerheid vastgesteld worden of hier wel of niet aan wordt voldaan.

2. Kunt u zich vinden in de weerleggingen van de argumenten rondom PFS, kwaliteit van leven en toxiciteit (zie antwoordbrieven AstraZeneca, NVALT, en Longkanker Nederland/NFK?)

De WAR is het eens met de weerlegging rondom PFS en toxiciteit. Over kwaliteit van leven is er echter geen volledige consensus. Sommige WAR-leden zijn kritisch over het uitblijven van een verbetering in kwaliteit van leven, ondanks de toevoeging van een extra middel. Andere leden benadrukken juist dat er, ondanks de toevoeging van intensieve chemotherapie, ook geen verslechtering optreedt.

Algemene vragen:

3. Bent u het eens met de evidence to conclusion (p. 35-36) van het Zorginstituut?

De WAR is het hier grotendeels mee eens. Bij een niet-klinisch relevante verlenging van de overleving zonder verbetering van de kwaliteit van leven is een toename in ongunstige effecten in principe niet acceptabel. In het conceptrapport waren zowel PFS- als OS-gegevens meegenomen, vanwege de immaturiteit van de OS-data. Op basis daarvan kwam het Zorginstituut in concept tot een negatief besluit over SWP. Nu er finale OS-data beschikbaar zijn, is een deel van de onzekerheid weggenomen. Absoluut gezien resulteert de behandeling in meerdere maanden overlevingswinst. Wanneer echter de bijbehorende beoordelingscriteria strikt worden toegepast (d.w.z. de PASKWIL-criteria, en in dit geval ook het staartcriterium), haalt het effect (waarschijnlijk) niet de grens voor klinische relevantie haalt. Dit zal echter afhangen van de gegevens die nog uit het clinical study report volgen (zie vraag 1).

De WAR bespreekt tevens of er nog aanvullende argumenten zijn. Daarbij wordt

opgemerkt dat de beroepsgroep een document heeft opgesteld waarin wordt toegelicht bij welke patiënten de behandelcombinatie wel of niet in te willen zetten.

4. Wat is uw eindconclusie over SWP?

Er is sprake van een overlevingsvoordeel dat een grensgeval betreft qua klinische relevantie, ondanks veel stakers vanwege toxiciteit. Er is geen verbetering van kwaliteit van leven, maar ook geen verslechtering, ondanks een toxische combinatiebehandeling. Op basis van de tot nu toe aangeleverde data concludeert de WAR dat osimertinib niet voldoet aan SWP, tenzij uit de aanvullende gegevens blijkt dat de OS-data wél aan het staartcriterium voldoen.

De WAR merkt hierbij op dat de manier hoe aan het staartcriterium moet worden getoetst, verder uitgewerkt moet worden. De WAR-leden en het Zorginstituut hebben hier namelijk niet eerder mee gewerkt. Betere uitwerking van het criterium is nodig om adequaat, consistent en transparant te beoordelen, mede in het kader van precedentwerking.

5. Heeft u nog andere meegevers over dit dossier?

- a. Evidence gaps die benoemd/opgelost moeten worden.
- b. Waarborgen voor gepast gebruik.
- c. Aandachtspunten voor de maatschappelijke weging (ACP).

Geen aanvullingen

osimertinib (Tagrisso®) in combinatie met pemetrexed en platinumbevattende chemotherapie voor de eerstelijnsbehandeling van volwassen patiënten met gevorderde niet-kleincellige longkanker (NSCLC), bij wie de tumoren EGFR exon-19-deleties of exon-21 (L858R)-substitutiemutaties vertonen, derde bespreking

Zorginstituut Nederland

15 december 2025

FT:

Het Zorginstituut licht toe dat eerder door de WAR werd geconcludeerd dat er onzekerheid bestaat over de klinische relevantie van het effect van osimertinib bij deze indicatie. Ook bestond er onduidelijkheid over de vraag of, en zo ja hoe, het PASKWIL "staartcriterium" als grens voor klinische relevantie moest worden toegepast. Er werd daarom door de WAR geconcludeerd dat osimertinib bij de genoemde indicatie 'niet voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk'. Het Zorginstituut heeft na verdere weging van de argumenten omtrent de klinische relevantie van de lange termijn effectiviteit geconcludeerd dat osimertinib in combinatie met pemetrexed en platinumbevattende bij de voorliggende indicatie wel voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk.

BIA:

Het Zorginstituut heeft geen vragen aan de WAR met betrekking tot de BIA.

FE:

Specifieke vragen dossier:

- 1. Bent u het met ons eens dat het op basis wat er nu voorligt het nog lastig te bepalen is hoe de gekozen OS-curves zich gedragen in de staart? En zo ja, vindt u onze verzoeken aan de registratiehouder volledig of mist u nog cruciale punten?**

De WAR is het ermee eens dat het onmogelijk is te bepalen hoe de curves zich gedragen in de staart en dat daardoor niet kan worden beoordeeld welke extrapolatie het best passend is ondanks dat veel extrapolaties onderzocht door de registratiehouder. Daarbij is de keuze voor het type spline modellen niet goed gemotiveerd en te beperkt gevarieerd.. Alle keuzes voor functies lijken te optimistisch wat betreft de overleving op langere termijn. De genoemde onzekerheden gelden voor zowel de PFS- als OS-schattingen. De keuze voor deze extrapolaties in de basecase dient gevalideerd te worden door experts, mede vanwege de gedane ervaring die door experts met osimertinib in de praktijk is opgedaan. In het rapport wordt meermaals door het Zorginstituut aangegeven dat figuren onduidelijk zijn. Hier moet duidelijker worden aangegeven op welke manier deze figuren verbeterd kunnen worden. De WAR is verder van mening dat de registratiehouder het effect van treatment waning in een scenario moet onderzoeken. Dit zou kunnen worden gedaan door een hazard rate per cyclus te berekenen en deze aan te passen.

- 2. Hoe vindt u dat kosten van vervolghandelingen meegenomen moeten worden in het model? Bent u het met ons eens dat in de base-case analyse alleen de FLAURA2 vervolghandelingen meegenomen moeten worden?**

De WAR is het ermee eens om in de base-case analyse de vervolghandelingen volledig volgens de FLAURA2 studie mee te nemen. De registratiehouder moet dan reflecteren hoe dit zich verhoudt

ten opzichte van de Nederlandse situatie. In scenario's kunnen dan alternatieve verdelingen per lijn onderzocht worden. Enkel de kosten meenemen en de effecten van deze behandelingen niet meenemen (of corrigeren) in de effecten is methodologisch onjuist en niet acceptabel.

Algemene vragen

1. Bent u het eens met het Zorginstituut dat het ingediende model bruikbaar is voor besluitvorming?

Het model is bruikbaar voor besluitvorming. De structuur van het model lijkt geschikt en wordt vaker gebruikt binnen de oncologie. De OS fouten in de staart moeten eruit en er moeten meer scenario's worden gepresenteerd zoals door het Zorginstituut aangegeven. Grote (structurele) veranderingen zijn niet nodig.

2. Bent u het eens met de door het Zorginstituut genoemde onzekerheden welke onvoldoende zijn verwerkt/door het model worden gerepresenteerd? Welke punten zijn hierin cruciaal?

De WAR is het eens met de genoemde onzekerheden. Met name moet er veel meer aandacht zijn voor de staarten van de verdeling. Daarnaast is de leeftijd, de niet-Aziatische populatie, mogelijke treatment waning en de utiliteiten cruciaal.

3. Kunt u zich vinden in de door het Zorginstituut voorgestelde wijzigingen in de base-case? Ja/ Nee (licht toe)

De WAR kan zich hierin vinden. Het is cruciaal dat beter onderbouwd wordt door de registratiehouder welke PFS/OS-curves het best passend zijn en ook op lange termijn plausibele schattingen geven. Hierbij dient bij voorkeur eenzelfde parametrische curve gebruikt te worden voor beide behandelarmen, tenzij voldoende onderbouwd kan worden waarom dit niet passend is. De WAR is het ook eens met de voorgestelde aanpassing in behandelverdeling en kosten van vervolglijnen. Het gebruiken van meest recente data, niet enkel voor OS en PFS, is een heel valide verzoek. De gemiddelde leeftijd van patiënten in het model moet daarnaast overeenkomen met de Nederlandse praktijk. Daarom is het cruciaal om bij experts te valideren wat de gemiddelde leeftijd is van patiënten die in de praktijk zullen worden behandeld met de combinatiebehandeling.

4. Kunt u zich vinden in de door het Zorginstituut voorgestelde aanvullende scenario-analyses? Ja/ Nee (licht toe)

De WAR kan zich daarin vinden. Voorgesteld wordt om alle PFS/OS extrapolaties als scenario toe te laten voegen. Ook is er nog de vraag of de prijskorting van 35% niet ook voor de combinatietherapie zal gaan gelden en niet alleen voor de monotherapie. Het Zorginstituut legt uit dat de 35% prijsadvies alleen geldt voor de monotherapie en niet voor de combinatie.

osimertinib (Tagrisso®) in combinatie met pemetrexed en platinumbevattende chemotherapie voor de eerstelijnsbehandeling van volwassen patiënten met gevorderde niet-kleincellige longkanker (NSCLC), bij wie de tumoren EGFR exon-19-deleties of exon-21 (L858R)-substitutiemutaties vertonen, vierde bespreking

16 maart 2026

FE:

Dossier specifieke vragen:

- 1. Het Zorginstituut is van mening dat er treatment waning moet worden toegepast in de basecase en daarom gaan wij niet akkoord met de basecase van de registratiehouder. Het is niet klinisch plausibel dat het effect van een toevoeging van een paar cycli chemotherapie langdurig aanhoudt. Dit wordt ook bevestigd door klinische experts. Het Zorginstituut presenteert daarom een alternatieve basecase waarbij wordt uitgegaan van een geleidelijke afname in het relatieve behandelingseffect van de combinatiebehandeling, zodat er na nog eens 5 jaar (dus 10 jaar na start behandeling) geen verschil in effect meer waarneembaar is ten opzichte van de monotherapie. Kunt u zich hierin vinden, of heeft u aanvullende argumenten waarom we wel moeten uitgaan van de base-case van de registratiehouder?**

De WAR is het eens met het gebruiken van de alternatieve basecase van het Zorginstituut waarin wordt uitgegaan van geleidelijke afname (vanaf end of follow up) van het relatieve behandelingseffect over 5 jaar. Het lijkt immers klinisch gezien niet plausibel dat het relatieve behandelingseffect van de combinatiebehandeling ten opzichte van osimertinib monotherapie de hele tijdshorizon zal aanhouden.

Algemene vragen:

- 2. Kunt u zich vinden in het eindoordeel van het Zorginstituut over de kosteneffectiviteitsanalyse en het resultaat dat daaruit voortvloeit?**

De WAR kan zich vinden in het eindoordeel van het Zorginstituut.