



> Retouradres Postbus 320, 1110 AH Diemen

Aan de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport
Postbus 20350
2500 EJ DEN HAAG

2026002493

Datum 29 januari 2026
Betreft Pakketadvies sluisgeneesmiddel osimertinib (Tagrisso®) voor lokaal gevorderde niet-kleincellige longkanker

Zorginstituut Nederland
Onderzoek, Ontwikkeling en
Geneesmiddelen
Team Geneesmiddelen

Willem Dudokhof 1
1112 ZA Diemen
Postbus 320
1110 AH Diemen
www.zorginstituutnederland.nl
info@zinl.nl

T 020 - 797 82 27

Contactpersoon

██████████
██████████

Onze referentie
2026002493

Geachte heer Bruijn,

Zorginstituut Nederland adviseert u over de beoordeling van osimertinib (Tagrisso®) voor de behandeling van patiënten met lokaal gevorderde, niet-resectabele, niet-kleincellige longkanker (NSCLC) met epidermale groeifactorreceptor (EGFR) exon-19 deleties of exon-21 (L858R)-substitutiemutaties. Aanleiding voor dit advies vormde de plaatsing van osimertinib in de pakketsluit voor dure geneesmiddelen. Het Zorginstituut adviseert u om osimertinib voor de genoemde indicatie niet op te nemen in het basispakket.

Longkanker is de aanwezigheid van een kwaadaardig gezwel in de longen. Globaal is longkanker onder te verdelen in 2 vormen: kleincellig en niet-kleincellig. Bij NSCLC groeien de cellen meestal langzaam. In Nederland werden in 2023 ruim 10.000 patiënten gediagnosticeerd met NSCLC. Wanneer de kanker is verspreid naar de lymfeklieren tussen de longen of op een andere plek in dezelfde long, is er sprake van lokaal gevorderde longkanker (stadium III). Bij patiënten met stadium III NSCLC is de 5-jaars overleving 28%. Ongeveer 10-15% van de patiënten met longkanker heeft een EGFR-mutatie. Bij een deel van de patiënten met stadium III NSCLC is chirurgie nog een optie (resectabele longkanker). De standaardbehandeling voor patiënten met lokaal gevorderde, niet-resectabele NSCLC met EGFR-mutatie is platinabevattende chemoradiotherapie, waarna patiënten actief worden gevolgd.

Geregistreerde indicatie

Osimertinib (Tagrisso®) is geïndiceerd bij de behandeling van volwassen patiënten met lokaal gevorderde, niet-resectabele NSCLC bij wie de tumoren EGFR exon-19-deleties of exon-21 (L858R)-substitutiemutaties vertonen en bij wie er geen ziekteprogressie optrad tijdens of na platinabevattende chemoradiotherapie.

Osimertinib is ook geregistreerd voor andere vormen van longkanker, bijvoorbeeld bij uitgezaaide (stadium IV) NSCLC met EGFR-mutatie. Voor deze indicatie wordt osimertinib al vergoed en geldt een financieel arrangement. Het Zorginstituut werkt momenteel ook aan de beoordeling van osimertinib in combinatie met chemotherapie bij bepaalde patiënten met gevorderde (stadium IV) NSCLC.

Claim registratiehouder

Osimertinib (Tagrisso®) heeft een meerwaarde ten opzichte van de standaardbehandeling (actief volgen) bij de geregistreerde indicatie.

Pakketadvies

Het Zorginstituut adviseert u osimertinib voor de genoemde indicatie **niet** op te nemen in het basispakket. Het Zorginstituut heeft vastgesteld dat osimertinib bij deze indicatie voldoet aan het wettelijk criterium 'stand van de wetenschap en praktijk', en dat er sprake is van een meerwaarde ten opzichte van de standaardbehandeling (actief volgen). Echter, de kosteneffectiviteitsanalyse die de registratiehouder heeft aangeleverd is, ook na mogelijkheid tot herstel, van onvoldoende kwaliteit. De uitkomsten kunnen daarom niet gebruikt worden bij de besluitvorming. Hiermee kan het Zorginstituut helaas geen advies geven ten behoeve van een eventuele prijsonderhandeling door u. Dit is voor u en voor het Zorginstituut essentieel, omdat vergoeding van osimertinib tegen de huidige vraagprijs van de registratiehouder leidt tot een hoge, maatschappelijk niet te verantwoorden budgetimpact en daarmee tot verdringing van passende zorg.

Het Zorginstituut realiseert zich dat de uitkomst van de beoordeling door het Zorginstituut voor patiënten en behandelaren teleurstellend is. Omdat de registratiehouder een kosteneffectiviteitsanalyse van onvoldoende kwaliteit heeft aangeleverd, duurt het langer voordat de behandeling beschikbaar kan komen voor patiënten. Het Zorginstituut heeft de registratiehouder daarom verzocht de farmaco-economische analyse spoedig aan te passen zodat de gemodelleerde effecten van osimertinib beter aansluiten bij de effecten die in de klinische studie worden gezien en opnieuw in te dienen.

Wij lichten de totstandkoming van dit pakketadvies hieronder nader toe.

Algemeen

Het Zorginstituut maakt op uw verzoek vanuit het oogpunt van het uit gezamenlijke premies betaalde basispakket, de afweging of zorg onderdeel zou moeten zijn van het verzekerde pakket.

Het Zorginstituut doet hiertoe een beoordeling aan de hand van de vier pakketcriteria¹: effectiviteit², kosteneffectiviteit³, noodzakelijkheid⁴ en uitvoerbaarheid⁵. De Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) adviseert het Zorginstituut over de (wetenschappelijke) onderbouwing en de conclusie van de beoordeling. Belanghebbende partijen worden tijdens het proces geconsulteerd. Gezien de kosteneffectiviteitsanalyse niet van voldoende kwaliteit is, is bespreking in de adviescommissiepakket (ACP) niet aan de orde geweest.

¹ Pakketbeheer in de praktijk 4 (2023). Zorginstituut Nederland, Diemen. Via www.zorginstituutnederland.nl.

² Beoordeling Stand van de Wetenschap en Praktijk (2023). Zorginstituut Nederland. Via www.zorginstituutnederland.nl.

³ Rapport kosteneffectiviteit van zorg (2024) Zorginstituut Nederland, Diemen. Via www.zorginstituutnederland.nl.

⁴ Noodzakelijkheid gaat zowel over de medische noodzaak als gevolg van de ernst van een ziekte voor de patiënt (ziektelast) als over de noodzaak om iets te verzekeren. Zie pakketbeheer in de praktijk 4 (2023).

⁵ Het pakketcriterium uitvoerbaarheid gaat over de vraag of het haalbaar of houdbaar is om een bepaalde zorgvorm in het basispakket op te nemen. Het is dus vooral een toets op een aantal uitvoeringsaspecten zoals de zorgorganisatie, het draagvlak, ethische en juridische aspecten, budgetimpact en dergelijke. Zie pakketbeheer in de praktijk 4 (2023).

Datum

29 januari 2026

Onze referentie

2026002493

Integrale weging pakketcriteria

Effectiviteit

Stand van de wetenschap en praktijk

In de gerandomiseerde LAURA-studie (RCT) is osimertinib vergeleken met placebo bij patiënten met lokaal gevorderde niet-resectabele NSCLC bij wie de tumoren EGFR exon-19-deleties of exon-21 (L858R)-substitutiemutaties vertonen en bij wie er geen ziekteprogressie optrad tijdens of na chemoradiotherapie. Uit de studie blijkt dat osimertinib zorgt voor een aanzienlijk effect op progressievrije overleving (PFS). Analyses laten ook zien dat osimertinib een mogelijk klinisch relevant lijkt te hebben op de algehele overleving (OS). Hierover bestaat echter nog onzekerheid, omdat er sprake is van immature data. Osimertinib zorgt wel voor meer ongunstige effecten en patiënten die de behandeling staken. Deze toename in ongunstige effecten resulteert echter niet in een aangetoonde negatieve impact op de kwaliteit van leven.

Het Zorginstituut oordeelt dat er voldoende vertrouwen is dat behandeling met osimertinib zorgt voor een overlevingsvoordeel. Een mogelijk negatiever bijwerkingenprofiel is daardoor acceptabel, met name omdat dit geen effect lijkt te hebben op de kwaliteit van leven van patiënten. Het Zorginstituut, waarbij geadviseerd door de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR), concludeert dat osimertinib bij genoemde indicatie voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk en daarbij meerwaarde heeft ten opzichte van de standaardbehandeling.

Kosteneffectiviteit

De kosteneffectiviteitsanalyse die de registratiehouder heeft aangeleverd is van onvoldoende kwaliteit. Het Zorginstituut kan hierdoor geen methodologisch betrouwbare schatting van de kosteneffectiviteit geven. Vanwege de immaturiteit van de data, moeten er aannames worden gedaan over de lange termijn effecten van osimertinib op de overleving. Door de registratiehouder zijn te optimistische aannames gedaan die klinisch niet plausibel zijn en ook niet ondersteund worden door de meest recente studiedata (die niet zijn verwerkt in het model). Daarnaast zijn de kosten en de duur van de vervolgbehandelingen niet goed meegenomen in het model. Dit zorgt ervoor dat het Zorginstituut geen vertrouwen heeft in de uitkomsten van de kosteneffectiviteitsanalyse.

Uitvoerbaarheid

Budgetimpactanalyse

Het Zorginstituut schat in dat 153 patiënten met osimertinib voor genoemde indicatie worden behandeld in jaar 3 na opname in het pakket. De totale kosten per patiënt per jaar komen uit op € 68.650. Dit resulteert in een macrokostenbeslag van €8,4 miljoen in het derde jaar. De daadwerkelijke budgetimpact zal in de praktijk lager liggen, omdat er bij een deel van de patiënten sprake is van het naar voren schuiven van osimertinib in het behandelalgoritme (gemetastaseerde naar lokaal gevorderde setting).

Zorginstituut Nederland
Onderzoek, Ontwikkeling en
Geneesmiddelen
Team Geneesmiddelen

Datum

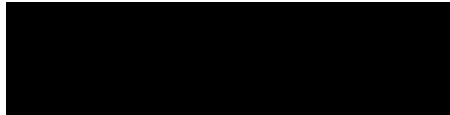
29 januari 2026

Onze referentie

2026002493

Wij vertrouwen erop u hiermee voldoende te hebben geïnformeerd.

Hoogachtend,



M.J. Janssen
Voorzitter Raad van Bestuur

Bijlagen:

- Farmacotherapeutisch rapport
- Budgetimpactanalyse
- Farmaco-economisch rapport

Zorginstituut Nederland
Onderzoek, Ontwikkeling en
Geneesmiddelen
Team Geneesmiddelen

Datum
29 januari 2026

Onze referentie
2026002493



Zorginstituut Nederland

Farmacotherapeutisch rapport osimertinib (Tagrisso®) bij de behandeling van lokaal gevorderde, niet-resectabele niet-kleincellige longkanker

Onderdeel van de initiële beoordeling van specialistische
geneesmiddelen

Definitief | 15 december 2025

Colofon

Zaaknummer	2025009764
Contactpersoon	Mw. N. Stam, plaatsvervangend secretaris Wetenschappelijke Adviesraad Commissie Geneesmiddelen (WAR-CG)
Contactgegevens	vragen@zinl.nl 020-7978227
Auteur(s)	Dhr. M. Calamia
Directie	Onderzoek, Ontwikkeling en Geneesmiddelen Team Geneesmiddelen

Inhoudsopgave

	Colofon	2
	Afkortingen	5
	Samenvatting	6
1	Inleiding	8
1.1	Aanleiding	8
1.2	Achtergronden	9
1.2.1	Aandoening	9
1.2.2	Symptomen en ernst	10
1.2.3	Prevalentie en incidentie	11
1.2.4	Standaardbehandeling of gebruikelijke behandeling	12
2	Methode systematisch literatuuronderzoek	14
2.1	Vraagstelling	14
2.1.1	PICO	14
2.1.2	Studieopzet en passend onderzoek	14
2.1.3	Uitkomstmaten en klinische relevantiegrenzen	14
2.2	Zoekstrategie	16
2.3	Selectiecriteria	16
3	Resultaten	17
3.1	Resultaten literatuursearch	17
3.2	Kenmerken geïncludeerde studies	17
3.3	Gunstige effecten interventie	18
3.3.1	Overige overwegingen	20
3.4	Ongunstige effecten	23
3.4.1	Overige overwegingen	23
3.5	Ervaring	24
3.6	Toepasbaarheid	24
3.7	Gebruiksgemak	25
4	Eindbeoordeling	26
4.1	Bespreking relevante aspecten	26
4.2	Eindconclusie	27
5	Farmacotherapeutisch Kompas	28
5.1	Oud advies	28
5.2	Nieuw advies	28
	Bijlage 1: Zoekstrategie	29
	Bijlage 2: Overzicht geïncludeerde studies	30
	Bijlage 3: Overzicht geëxcludeerde studies	31
	Bijlage 4: Overzicht gebruikte richtlijnen en standaarden	32
	Bijlage 5: Baseline tabel	33
	Bijlage 6: Beoordeling risico op bias	34

Bijlage 7: GRADE evidence profiel

35

Literatuur

37

Afkortingen

Afkorting	Omschrijving
ASCO	<i>American Society of Clinical Oncology</i>
BI	Betrouwbaarheidsinterval
CHMP	<i>Committee for Medicinal Products for Human Use</i>
CRT	Chemoradiotherapie
CSR	<i>Clinical study report</i>
EGFR	Epidermale groeifactorreceptor (<i>epidermal growth factor receptor</i>)
EMA	<i>European Medicine Agency</i>
EPAR	<i>European public assessment reports</i>
ESMO	European Society for Medical Oncology
FU	<i>Follow up</i>
GRADE	<i>Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i>
HR	<i>Hazard ratio</i>
IKNL	Integraal Kankercentrum Nederland
ILZ	Interstiële longziekte (interstitial lung disease)
MCID	Minimaal klinisch relevant verschil (<i>minimal clinically important difference</i>)
NVALT	Nederlandse Vereniging van Artsen voor Longziekten en Tuberculose
NVMO	Nederlandse Vereniging voor Medische Oncologie
NSCLC	Niet-kleincellig longkanker (<i>non-small cell lung cancer</i>)
RCT	Gerandomiseerd vergelijkend onderzoek
RR	Relatieve risico (<i>risk ratio</i>)
SMD	Gestandaardiseerde gemiddelde verschil (<i>standardized mean difference</i>)
SmPC	Samenvatting van de productkenmerken
TKI	Tyrosinekinaseremmer (tyrosine kinase inhibitor)

Samenvatting

In dit farmacotherapeutisch rapport beschrijft Zorginstituut Nederland de inhoudelijke beoordeling van de waarde van osimertinib (Tagrisso®) bij de behandeling van bij de behandeling van volwassen patiënten met lokaal gevorderde, niet-resectabele niet-kleincellige longkanker (NSCLC) bij wie de tumoren epidermale groeifactorreceptor (EGFR) exon-19-deleties of exon-21 (L858R)-substitutiemutaties vertonen en bij wie er geen ziekteprogressie optrad tijdens of na platinabevattende chemoradiotherapie (CRT). Osimertinib is daarbij vergeleken met actief volgen op de criteria gunstige effecten, ongunstige effecten, ervaring, toepasbaarheid en gebruiksgemak. Zorginstituut Nederland heeft zich hierbij laten adviseren door haar Wetenschappelijke Adviesraad (WAR).

Bij longkanker groeit er een tumor in één of beide longen. Longkanker wordt onderverdeeld in kleincellige longkanker (SCLC) en niet-kleincellige longkanker (NSCLC). In de meeste gevallen (70-85%) betreft het NSCLC. Bij ongeveer 10-15% van de witte patiënten en bij tot 50% van de Aziatische patiënten met gevorderde NSCLC wordt een activerende mutatie van het EGFR-gen gerapporteerd. In sommige gevallen is EGFR overactief; dan worden er continu signalen doorgegeven waardoor de cel ongeremd gaat delen. Deze overactiviteit kan komen door een mutatie in het EGFR-gen. Hoewel de precieze overleving van de bovengenoemde patiënten onduidelijk is wordt op basis van het beschikbare bewijs de mediane overleving geschat op ongeveer 3,5 jaar.

Op dit moment worden patiënten na CRT actief gevolgd tot ziekteprogressie, waarna ze met osimertinib behandeld worden. In de huidige beoordeling wordt ingegaan op de vraag of het direct behandelen met osimertinib na CRT beter is dan actief volgen tot ziekteprogressie en dan pas behandelen met osimertinib op de bovengenoemde criteria.

De effectiviteit en veiligheid van osimertinib werd vergeleken met placebo in de LAURA-studie (n=216), een internationale, multicenter, dubbelblinde, gerandomiseerde fase III-studie. De studie includeerde patiënten met de hierboven beschreven indicatie met een ECOG status 0 of 1. Op basis van de gegevens uit de definitieve PFS analyse en interim OS analyse van de LAURA-studie, bij een follow-up van 22,0 maanden kan het volgende worden geconcludeerd: Osimertinib resulteert mogelijk (bewijs van lage kwaliteit) in een klinisch relevante verlaging van de kans op sterfte ten opzichte van placebo, echter een klinisch relevante verhoging kan niet uitgesloten worden (HR 0,81 [95%-BI: 0,42 tot 1,56; p=0,53]; 36-maanden overlevingswinst +10%). Er is sprake van een interim analyse met te weinig gegevens (20%) ten opzichte van de geplande finale analyse. Verder resulteert osimertinib resulteert waarschijnlijk (bewijs van redelijke) in een aanzienlijk klinisch relevante verlenging van PFS ten opzichte van placebo (HR 0,16 [95%-BI: 0,10 tot 0,24]).

Ondanks de onzekerheden als gevolg van de immatuuriteit van de OS gegevens heeft het Zorginstituut op basis van het beschikbare bewijs voldoende vertrouwen dat osimertinib leidt tot een klinisch relevante verbeterde overleving ten opzicht van actief volgen.

Osimertinib heeft (bewijs van hoge kwaliteit) geen klinisch relevant effect op de kwaliteit van leven ten opzichte van placebo.

Osimertinib heeft daarentegen wel een verhoogde toxiciteit ten opzichte van actief volgen. Zo resulteert osimertinib in een klinisch relevante verhoging (bewijs van hoge kwaliteit) van de incidentie op ernstige ongunstige effecten ten opzichte van placebo (door het Zorginstituut berekende RR 2,55 [95%-BI: 1,43 tot 4,57]). Verder resulteert het waarschijnlijk (bewijs van redelijke kwaliteit) in een klinisch relevante verhoging van de kans op het staken als gevolg van ongunstige effecten ten opzichte van placebo (door het Zorginstituut berekende RR 2,29 berekend [95%-BI: 0,80 tot 6,54]).

Met name de hogere incidentie van interstitiële longziekte (8% vs 1%) is hierin relevant, gezien het criterium dat de behandeling gestaakt moet worden als deze bijwerking zich voordoet.

Ondanks de onzekerheid omtrent de interimanalyse voor OS en een mogelijk negatiever bijwerkingenprofiel weegt het grote effect op PFS, als surrogaat uitkomstmaat voor de OS, zwaar mee. Aanvullend wijst het beschikbare bewijs voor OS erop dat een klinisch relevante overlevingswinst aannemelijk is. Alles tezamen genomen concludeert het Zorginstituut dat er voldoende vertrouwen is dat behandeling met osimertinib zal leiden tot een verbeterde overleving. Een mogelijk negatiever bijwerkingenprofiel is daardoor acceptabel.

Osimertinib voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk bij de behandeling van volwassen patiënten met lokaal gevorderde, niet-resectabele niet-kleincellige longkanker (NSCLC) bij wie de tumoren epidermale groeifactorreceptor (EGFR) exon-19-deleties of exon-21 (L858R)-substitutiemutaties vertonen en bij wie er geen ziekteprogressie optrad tijdens of na platinabevattende chemoradiotherapie (CRT). Zorginstituut Nederland concludeert op basis van de data dat osimertinib een heeft ten opzichte van actief volgen.

De bespreking van dit farmacotherapeutisch rapport is door de Wetenschappelijke Adviesraad van Zorginstituut Nederland afgerond in haar vergadering van 15 december.

1 Inleiding

1.1 Aanleiding

Zorginstituut Nederland beoordeelt in dit rapport de waarde van osimertinib bij de behandeling van volwassen patiënten met lokaal gevorderde, niet-resectabele niet-kleincellige longkanker (NSCLC) bij wie de tumoren epidermale groeifactorreceptor (EGFR) exon-19-deleties of exon-21 (L858R)-substitutiemutaties vertonen en bij wie er geen ziekteprogressie optrad tijdens of na platinabevattende chemoradiotherapie (CRT) t.o.v. de standaard- of gebruikelijke behandeling.

Osimertinib (Tagrisso®)^[1]

Type toedieningsvorm:

Tabletten die oraal moeten worden ingenomen.

Geregistreerde indicatie:

Osimertinib als monotherapie is onder andere geïndiceerd voor de behandeling van volwassen patiënten met lokaal gevorderde, niet-resectabele niet-kleincellige longkanker (NSCLC) bij wie de tumoren epidermale groeifactorreceptor (EGFR) exon-19-deleties of exon-21 (L858R)-substitutiemutaties vertonen en bij wie er geen ziekteprogressie optrad tijdens of na platinabevattende chemoradiotherapie (CRT).

Claim van de registratiehouder:

Osimertinib heeft een therapeutische meerwaarde ten opzichte van actief volgen bij volwassen patiënten met lokaal gevorderde, niet-resectabele (stadium III) NSCLC bij wie de EGFR exon-19-deleties (ex19del) of exon-21 (L858R)-substitutiemutaties vertonen en bij wie er geen ziekteprogressie optrad tijdens of na platinabevattende CRT.

Doseringsadvies:

Eenmaal daags 80 mg tot ziekteprogressie

Samenstelling:

Elke tablet van 40 mg en 80 mg bevat respectievelijk 40 en 80 mg osimertinib (als mesilaat).

Werkingsmechanisme:

Osimertinib is een tyrosinekinaseremmer (TKI). Het middel is een irreversibele remmer van EGFRs met sensibiliserende mutaties (EGFRm) en de TKI-resistente mutatie T790M. EGFRs zijn betrokken bij de groei en ongecontroleerde vermenigvuldiging van de kankercellen. Door EGFR irreversibel te remmen wordt de groei van de kankercellen geremd.

Bijzonderheden:

Op 3 juli 2018 heeft de minister voor Volksgezondheid, Welzijn en Sport osimertinib in de 'sluis' geplaatst.

Osimertinib is tevens als monotherapie geregistreerd voor:^[1, 2]

- de adjuvante behandeling na volledige tumorresectie bij volwassen patiënten met stadium IB-IIIa NSCLC met tumoren met EGFR exon-19-deleties of exon-21 (L858R)-substitutiemutaties (2021);^[3]
- de eerstelijnsbehandeling van volwassen patiënten met lokaal gevorderde of gemetastaseerde NSCLC met activerende EGFR-mutaties. (2018);^[4]
- de behandeling van volwassen patiënten met lokaal gevorderde of gemetastaseerde NSCLC met een EGFR T790M-mutatie. (2016)^[5]

Voor de eerste en tweede hierboven genoemde indicaties is een financieel arrangement afgesloten dat afloopt op 31 december 2025 (Staatscourant 2022, 5825). Voor de derde indicatie geldt dat de behandeling met osimertinib vergoed wordt.

Ook is osimertinib sinds 2024 geregistreerd als combinatietherapie met pemetrexed en platinabevattende chemotherapie voor de eerstelijnsbehandeling van volwassen patiënten met gevorderde NSCLC bij wie de tumoren EGFR exon-19-deleties of exon-21 (L858R)-substitutiemutaties vertonen.^[1] Het Zorginstituut beoordeelt momenteel of deze toepassing voor vergoeding in aanmerking kan komen.

Er loopt momenteel ook een fase III-studie (COMPEL) waarin dezelfde combinatietherapie (osimertinib in combinatie met pemetrexed en chemotherapie) wordt vergeleken met placebo in combinatie met pemetrexed en chemotherapie als tweedelijnsbehandeling na progressie op osimertinib monotherapie bij EGFR-gemuteerde, lokaal gevorderde of gemetastaseerde NSCLC (ClinicalTrials.gov ID NCT04765059).^[6] De *primary completion date* van deze studie was eind 2024. Deze studie zal antwoord geven op de vraag of het bij progressie zinvol is om door te behandelen met osimertinib om de werking van EGRF te blokkeren. Tevens onderzoekt een lopende fase III-studie het effect van osimertinib in combinatie met bevacizumab versus osimertinib monotherapie in de eerste lijn bij EGFR-gemuteerde, gevorderde NSCLC (ClinicalTrials.gov ID NCT04181060).^[7] Deze *primary completion date* van deze studie is naar verwachting eind 2026.

1.2 Achtergronden

1.2.1 Aandoening

Bij longkanker groeit er een tumor in één of beide longen. Longkanker wordt onderverdeeld in kleincellige longkanker (SCLC) en niet-kleincellige longkanker (NSCLC). In de meeste gevallen (70-85%) betreft het NSCLC. NSCLC is weer onder te verdelen in verschillende histologische subtypes: adenocarcinoom, plaveiselcelcarcinoom en grootcellig carcinoom. De grootste risicofactor voor het ontstaan van longkanker is luchtverontreiniging: 80-85% van alle gevallen van longkanker wordt veroorzaakt door roken en 8% is gerelateerd aan fijnstof. Ongeveer 10% van alle rokers ontwikkelt longkanker. Andere risicofactoren zijn longziekten zoals COPD en het werken met schadelijke stoffen.^[8]

Ziektestadia NSCLC

Het ziektestadium van longkanker loopt van stadium I tot IV. In stadia I tot III groeien de tumoren lokaal en in stadium IV is de tumor uitgezaaid door het lichaam. Het bepalen van het stadium gaat aan de hand van de tumor-lymfe-metastase (TNM) classificatie, gebaseerd op de grootte en uitbreiding van de tumor (T), verspreiding naar lymfeklieren (N) en de aanwezigheid van metastasen (M). Bij NSCLC wordt een onderverdeling gemaakt in:^[9, 10]

- Bij stadium 0 is de tumor klein en zijn kankercellen niet doorgedrongen in diepere longweefsels of buiten de longen.
- Stadium I: er is sprake van een kleine tumor in de long en zijn er geen uitzaaiingen in de lymfeklieren.
- Stadium II: de tumor is iets groter en er zijn eventueel ook kankercellen aanwezig in de lymfeklieren rond de longen.
- Stadium III: kankercellen zijn ook aanwezig in de lymfeklieren tussen de longen, of op een andere plek in dezelfde long. Stadium III kan onderverdeeld worden in drie andere stadia, afhankelijk van de plek van de uitzaaiingen:
 - o Stadium IIIa: er zijn uitzaaiingen aan de kant van de tumor.
 - o Stadium IIIb: er zijn uitzaaiingen aan de andere kant van de borstkas, of in de lymfeklieren boven het sleutelbeen.

- Stadium IIIc: de tumor is groter en er zijn uitzaaiingen aan de andere kant van de borstkas of in de lymfeklieren boven het sleutelbeen.
- Stadium IV: de tumor is verder uitgezaaid in de longen of naar andere organen. Stadium IV kan onderverdeeld worden in:
 - Stadium IVa: er zijn meerdere tumoren in de long, daarnaast is er sprake van ofwel een tumor in de andere long ofwel een uitzaaiing naar een ander orgaan.
 - Stadium IVb: er zijn uitzaaiingen naar één of meer organen anders dan de longen.

Longkanker tot en met stadium IIIa is mogelijk nog resectabel, wat betekent dat chirurgie mogelijk is. In de stadia IIIb en IIIc wordt de kanker in de regel als niet meer resectabel beschouwd. Bij stadium IV spreekt men van uitgezaaide longkanker en is de ziekte niet meer te genezen. Behandeling is dan vaak gericht op het remmen van de kanker of het verminderen van klachten.^[11]

De huidige beoordeling betreft lokaal gevorderde, niet resectabele NSCLC. Dit is gedefinieerd als stadium IIIa, IIIb en IIIc (lokaal gevorderd) NSCLC dat mogelijk nog curatief te behandelen is, maar dus niet meer te opereren is. Echter, het zullen voornamelijk stadium IIIb en IIIc tumoren zijn.

Activerende EGFR-mutaties

Er zijn diverse veelvoorkomende mutaties aanwezig bij NSCLC-patiënten, met name bij adenocarcinoom histologie. Bij ongeveer 10-15% van de witte patiënten en bij tot 50% van de Aziatische patiënten met gevorderde NSCLC wordt in de literatuur een activerende mutatie van het EGFR-gen gerapporteerd.^[12] Het EGFR-eiwit zit op de buitenkant van een cel en zorgt voor het doorgeven van signalen om een cel te laten delen. In sommige gevallen is EGFR overactief; dan worden er continu signalen doorgegeven waardoor de cel ongeremd gaat delen. Deze overactiviteit kan komen door een mutatie in het EGFR-gen. De meest voorkomende activerende EGFR-mutaties zijn deleties in exon 19 en een puntmutatie in exon 21 (L858R).^[13] EGFR-mutaties treden vaker op bij patiënten met Aziatische achtergrond, vrouwen, patiënten die nooit hebben gerookt en bij relatief jonge patiënten (< 50 jaar). Longkankercellen met een EGFR-mutatie reageren vaak goed op behandeling met medicijnen die de werking van EGFR blokkeren.

1.2.2 *Symptomen en ernst*

Longkanker kan veel verschillende klachten veroorzaken, afhankelijk van de plaats en grootte van de tumor en van eventuele uitzaaiingen. De klachten kunnen te maken hebben met de luchtwegen, zoals veranderingen in het hoestpatroon, het ophoesten van bloed, kortademigheid, vaak terugkerende longontsteking, aanhoudende heesheid en zeurende pijn in de borststreek, rug of bij de schouders. Echter kunnen klachten ook algemener zijn, zoals verminderde eetlust, algehele malaise en gewichtsverlies.^[14] Uitgezaaide longkanker geeft additionele symptomen die afhankelijk zijn van de plaats van de metastase. Patiënten met uitzaaiingen in het bot ervaren vaak pijn en verminderde mobiliteit. Wanneer de wervelkolom is aangedaan, is er kans op uitvalsverschijnselen. Patiënten met uitzaaiingen in de lever ervaren vaak buikpijn (vaak rechtsboven in de buik), misselijkheid en braken, onverklaarbare bloedingen (door een stollingsprobleem), gele verkleuring van het oogwit en de huid, jeuk, grijs-witte ontlasting en/of donkere urine (geelzucht).^[15]

De ernst van de ziekte is afhankelijk van het ziektestadium. Wanneer longkanker in een vroeg stadium wordt gediagnosticeerd en de tumor nog chirurgisch te verwijderen is, zijn de overlevingskansen aanzienlijk hoger dan wanneer de tumor in een gevorderd stadium wordt ontdekt. In de praktijk zit ongeveer de helft van de longkankerpatiënten bij het stellen van de diagnose in stadium IV, en heeft dus al uitzaaiingen in de andere long en/of andere organen.^[16] Bij NSCLC stadium IV (jaar van diagnose: 2021) is er vooral sprake van uitzaaiingen naar het bot (41%), gevolgd door de andere long (29%), pleura (28%), bijnier (23%), de lever (21%) en de hersenen (21%).^[15]

De 5-overleving van longkanker is de afgelopen decennia bijna verdubbeld van 14% in 1995-2004 naar 27% in 2015-2022.^[17] De 5-jaarsoverleving van Nederlandse patiënten met NSCLC (jaar van diagnose: 2015-2022) is gemiddeld 68% in stadium I, 52% in stadium II, en 28% in stadium III, en slechts 9% in stadium IV.^[16] Het is onduidelijk wat de 5-jaarsoverleving is van patiënten met niet-resectabele stadium III NSCLC in Nederland.

Activerende EGFR-mutaties

Patiënten met exon-19-deleties of exon-21 (L858R)-substitutiemutaties hebben in het algemeen betere overleving dan patiënten met andere EGFR-mutaties of zonder EGFR-mutatie (wildtype). In een studie van Berge et al. 2022, gebaseerd op gegevens van 31.291 patiënten met stadium IV niet-plaveiselcel NSCLC (gediagnosticeerd tussen 2011 en 2018), werd gekeken naar overleving in relatie tot leeftijd, geslacht en EGFR-mutatiestatus.^[12] Van deze patiënten had 7% een EGFR-mutatie, met de hoogste prevalentie bij vrouwen jonger dan 40 jaar (16%). De mediane algehele overleving (OS) in de totale populatie was 4,8 maanden. In de EGFR-negatieve groep was de mediane OS 4,4 maanden, terwijl deze in de EGFR-gemuteerde groep 15,7 maanden bedroeg. De mediane OS was het hoogst in de subgroep EGFR-gemuteerde patiënten die werd behandeld met een TKI; deze bedroeg 19,9 maanden in de hele subgroep, 23,6 maanden bij patiënten < 50 jaar, 22,2 maanden bij patiënten 50-64 jaar, en 18,7 maanden bij patiënten > 65 jaar.^[12]

Tevens hebben patiënten met exon-19-deleties in het algemeen een betere overleving dan patiënten met exon-21 (L858R)-substitutiemutaties. Gijtenbeek *et al.*, 2023 onderzochten data van de Nederlandse Kankerregistratie (NKR) van 1.109 patiënten met EGFR-gemuteerde, stadium IV NSCLC die tussen 2015 en 2020 waren gediagnosticeerd en werden behandeld met een TKI. Van deze patiënten had 59% een exon-19 deletie en 41% een exon-21 (L858R)-substitutiemutatie. De gebruikte TKI's waren voornamelijk erlotinib (42%), osimertinib (24%), gefitinib (19%) en afatinib (15%). In deze studie bleek de mediane OS bij patiënten met exon-19-deleties statistisch significant langer dan bij patiënten met exon-21 (L858R)-substitutiemutaties: respectievelijk 28,4 maanden (95% BI: 25,6 tot 30,6) versus 17,7 maanden (95% BI: 16,1 tot 19,5; $p < 0,001$).^[13]

In een post hoc subgroep analyse van PACIFIC (n=713), waarin durvalumab werd vergeleken met placebo in niet-resectabele stadium III NSCLC na chemoradiotherapie, werden de effecten onderzocht in patiënten met een EGFR mutatie (n=43; 6,1% van totale studiebevolking).^[18] In deze studiebevolking, welke overeenkomt met de indicatie van de huidige beoordeling, bedroeg de mediane OS van durvalumab 46,8 maanden (95%-BI: 29,9 tot niet bereikt) vergeleken met 43,0 (95%-BI: 14,9 tot niet bereikt) voor placebo. In deze subpopulatie toonde durvalumab geen significant effect ten opzichte van placebo (HR 1.02 [95%-BI: 0,39 tot 2,63]). In de gehele populatie bedroeg de mediane OS voor durvalumab 47,5 maanden (95%-BI: 38,1 tot 52,9) vergeleken met 29,1 maanden (95%-BI: 22,1 tot 35,1) voor placebo. Ook hier werd een betere overleving aangetoond in de EGFR-mutatie subpopulatie vergeleken met de gehele populatie (43,0 vs 29,1 maanden).^[19]

WHO/ECOG score

De WHO *performance status* is een classificatiesysteem dat het algemeen welzijn en de dagelijkse activiteiten van een kankerpatiënt evalueert. Dit staat ook wel bekend als de ECOG-/Zubrod score. De classificatie geeft de mate van zelfredzaamheid van de patiënt weer op het moment van de diagnose. Het scoresysteem loopt van 0 (volledig actief) t/m 5 (dood).^[20]

1.2.3 *Prevalentie en incidentie*

Volgens het Integraal Kankercentrum Nederland (IKNL) waren er in 2024 ongeveer 43.000 patiënten in Nederland in leven die longkanker hebben of hebben gehad (20-jaarsprevalentie) waarvan 33.000 NSCLC.^[17] Daarnaast krijgen jaarlijks ruim 14.500 mensen de diagnose longkanker, waarvan ongeveer 10.000 mensen worden gediagnosticeerd met NSCLC. In 2023 werd de helft (49%) van de NSCLC-patiënten gediagnosticeerd in stadium IV, 22% in stadium III, 1% in stadium II en 28% in stadium I.^[17]

Volgens cijfers van het NKR werden in 2023 2.171 patiënten gediagnosticeerd met stadium III NSCLC.^[21] Van deze patiënten was 55% man en 45% vrouw, en meer dan 80% was ouder dan 60 jaar, waarvan de meeste diagnoses plaatsvinden in de leeftijd van 65 tot 75 jaar. In Nederland ligt de incidentie van een EGFR-positief NSCLC rond de 8%.^[22] Dit betekent dat in 2023 naar schatting 174 patiënten werden gediagnosticeerd met EGFR-gemuteerde, stadium III NSCLC. In de praktijk zullen echter niet al deze patiënten in aanmerking komen voor behandeling met osimertinib. Dit hangt onder andere af van de precieze EGFR-mutatie en de fitheid van de patiënt. Daarnaast valt stadium een groot deel van patiënten met een IIIa tumor buiten de scope van deze huidige beoordeling, omdat het merendeel van tumoren in dit stadium in principe resectabel zijn. In de NKR-data wordt echter geen onderscheid gemaakt tussen substadia binnen stadium III. Uit de berekeningen in de budgetimpactanalyse blijkt dat er ongeveer 59 niet-resectabele, lokaal gevorderde NSCLC patiënten zijn die in opzet curatief behandeld worden.

1.2.4 *Standaardbehandeling of gebruikelijke behandeling Nederlandse richtlijnen*

De behandeling van NSCLC staat beschreven in de richtlijn 'niet klein-cellig longcarcinoom' van de Nederlandse Vereniging van Artsen voor Longziekten en Tuberculose (NVALT).^[8] Het hoofdstuk 'Stadium III-NSCLC' is herzien in 2011 en zijn mogelijk achterhaald. De standaardbehandeling bij patiënten met een stadium III NSCLC met PS 0,1:

1. Concomitant chemoradiotherapie. Er bestaat geen landelijke consensus over het chemotherapieschema van voorkeur en het optimale radiotherapie schema.¹
2. Adjuvante immunotherapie met durvalumab binnen 6 weken na afronding van concomitant chemoradiotherapie gedurende 12 maanden bij patiënten met:
 - a. met stadium III irresectabel niet-kleincellig longcarcinoom ongeacht de PD-L1 status en;
 - b. die in een goede conditie (WHO performance status 0 tot 1 na afronding van de chemoradiotherapie) verkeren en;
 - c. die geen ziekteprogressie vertonen bij afronding van concurrente chemoradiotherapie op een chemotherapie met intraveneus contrast van de thorax en bovenbuik en;
 - d. er geen contra-indicatie voor immunotherapie is.

Echter, bij NSCLC-patiënten met tumoren die een exon(19)del of L858R-activerende EGFR mutatie vertonen is de toegevoegde waarde van immunotherapie onzeker.^[18] De NVALT geeft aan dat deze patiënten momenteel niet behandeld worden met immuuntherapie zoals durvalumab.

Het hoofdstuk 'Eerstelijnsbehandeling incurabel NSCLC met EGFR exon 19/21 mutaties' is herzien in 2023. De standaardbehandeling bij patiënten met een incurabel NSCLC (niet-curatief behandelbaar stadium III-IV) met een exon(19)del of L858R-activerende EGFR mutatie:

1. behandeling met EGFR TKI als osimertinib of erlotinib-ramucirumab
2. indien behandeling met osimertinib of erlotinib-ramucirumab niet verdragen wordt:
 - a. - erlotinib-bevacizumab;
 - b. - tweede generatie TKI;
 - c. - eerste generatie TKI.
3. Overleg bij progressie met een gespecialiseerd centrum (NVALT centrum voor zeldzame driver mutaties).

Op basis van deze gegevens kan een splitsing gemaakt worden tussen patiënten met een stadium III NSCLC met een exon(19)del of L858R-activerende EGFR mutatie die in opzet curabel of incurabel te behandelen zijn. De eerste behandellijn in een curabele behandelsetting is chemoradiotherapie bij patiënten met ECOG PS 0-1. Bij een incurabele behandelsetting wordt

¹ Het Zorginstituut zal ter bevestiging aan de beroepsgroep vragen of er een consensus bestaat over een voorkeur in een chemoradiotherapie schema.

geen chemoradiotherapie gegeven en wordt er behandeld met osimertinib of erlotinib-ramucirumab.

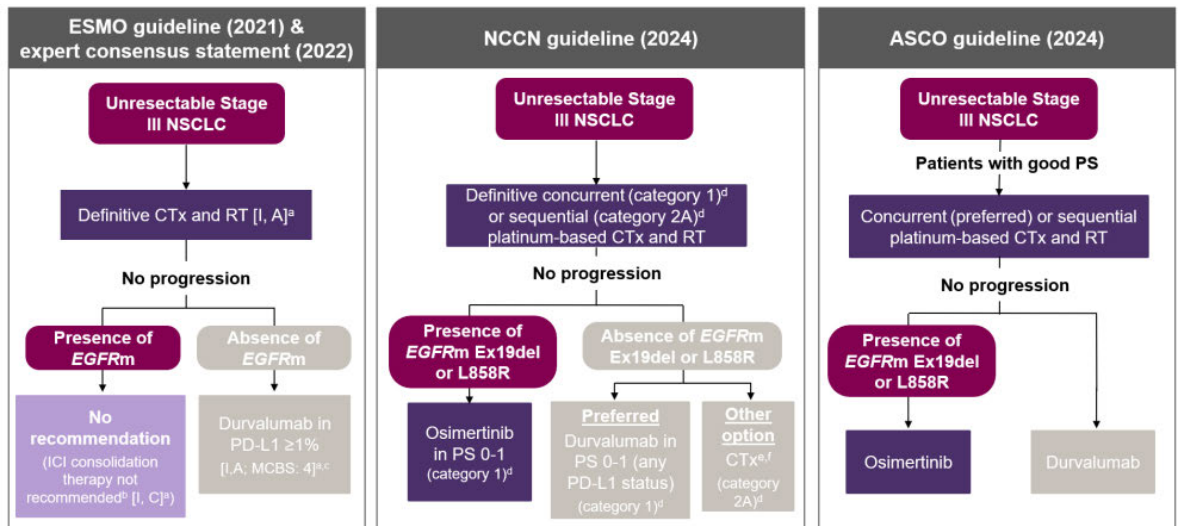
Advies commissie BOM

De commissie BOM (cieBOM) van de Nederlandse Vereniging voor Medische Oncologie (NVMO) heeft nog geen advies uitgebracht over het gebruik van osimertinib in combinatie met pemetrexed en platinabevattende chemotherapie.

Internationale richtlijnen

In de richtlijnen van de European Society for Medical Oncology (ESMO) en de Amerikaanse richtlijnen van de National Comprehensive Cancer Network (NCCN) en de American Society of Clinical Oncology (ASCO) wordt ook voor niet-resectabele lokaal gevorderde NSCLC chemoradiotherapie aanbevolen in de eerste lijn.^[23-25]

De zeer recent geupdate NCCN- en ASCO-richtlijnen bevelen na chemoradiotherapie bij patiënten met een EGFR ex19del of L858R-submutatie met een ECOG-status van 0-1 en zonder ziekteprogressie osimertinib aan op basis van de LAURA studie.^[20] ESMO geeft geen aanbevelingen voor patiënten met een exon(19)del of L858R-activerende EGFR mutatie. Voor patiënten zonder exon(19)del of L858R-activerende EGFR mutatie bevelen de ESMO, NCCN en ASCO durvalumab aan, zie figuur 1.



Figuur 1. Internationale richtlijnen van niet-resectabele stadium III NSCLC.

ASCO, American Society of Clinical Oncology; ESMO, European Society for Medical Oncology; NCCN, National Comprehensive Cancer Network.

In grote lijnen komen de Nederlandse richtlijnen overeen met de Europese richtlijnen, waarin osimertinib nog niet wordt aanbevolen na chemoradiotherapie bij patiënten met irresectabel stadium III NSCLC met een exon(19)del of L858R-activerende EGFR-mutatie. In de Amerikaanse richtlijnen van de NCCN en ASCO is osimertinib wel al opgenomen op deze plek in de behandeling.

Vergelijkende behandeling

Patiënten met een stadium III NSCLC met een exon(19)del of L858R-activerende EGFR mutatie en ECOG PS 0-1 worden in de eerste lijn behandeld met chemoradiotherapie. Deze patiënten krijgen geen adjuvante immuuntherapie door een gebrek aan bewijs voor effectiviteit en worden actief gevolgd. Om deze reden is de vergelijkende behandeling actief volgen.

2 Methode systematisch literatuuronderzoek

2.1 Vraagstelling

Voldoet osimertinib (Tagrisso®) bij de behandeling van volwassen patiënten met lokaal gevorderde, niet-resectabele NSCLC bij wie de tumoren EGFR ex19del of L858R-substitutiemutaties vertonen en bij wie er geen ziekteprogressie optrad tijdens of na platinabevattende chemoradiotherapie aan de stand van de wetenschap en praktijk?

2.1.1 PICO

Tabel 1 PICO

PICO	
Patiëntenpopulatie	Volwassen patiënten met lokaal gevorderde, niet-resectabele NSCLC bij wie de tumoren EGFR ex19del of L858R-substitutiemutaties vertonen en bij wie er geen ziekteprogressie optrad tijdens of na platinabevattende CRT met ECOG status 0 of 1.
Interventie	Osimertinib 80 mg tablet eenmaal daags
Controle-interventie	Actief volgen
Cruciale uitkomsten	<ul style="list-style-type: none">- Overleving- Kwaliteit van leven- Incidentie ernstige ongunstige effecten- Incidentie stakers als gevolg van ongunstige effecten
Relevante follow-up duur	Bij voorkeur minstens 3,5 jaar ^a

a. In een post hoc subgroepanalyse van PACIFIC (durvalumab vs placebo in niet-resectabele stadium III NSCLC na chemoradiotherapie) met patiënten met een EGFR positieve tumor werd een mediane OS van 43 maanden gevonden voor placebo.^[18]

CRT, chemoradiotherapie; DFS, ziektevrije overleving; OS, algehele overleving.

2.1.2 Studieopzet en passend onderzoek

Uit de door het Zorginstituut gehanteerde passend onderzoeksvragenlijst komt naar voren dat de uitvoering van een gerandomiseerde geblindeerde studieopzet passend en haalbaar is.

2.1.3 Uitkomstmaten en klinische relevantiegrenzen

Overleving

Overleving is een cruciale uitkomst voor effectiviteit van oncolytica. De voorkeur gaat hierbij uit naar het meten van de algehele overleving (OS) als uitkomstmaat. Indien er onvoldoende vertrouwen is in de OS-data, bijvoorbeeld als de OS-data immatuur is, kan er door het Zorginstituut aanvullend gekeken worden naar een surrogaat uitkomstmaat voor overleving. In de adjuvante setting is ziektevrije overleving (*disease-free survival*, DFS) een surrogaat uitkomstmaat voor overleving. DFS is gedefinieerd als tijd van randomisatie tot hetzij ziekteprogressie hetzij overlijden ongeacht oorzaak. In de beoordeling van de kwaliteit van het bewijs wordt rekening gehouden met de eventuele samenhang (correlatie) tussen de surrogaat uitkomstmaat en de cruciale uitkomst.^[26]

Door de plaatsbepaling van osimertinib in de curatieve setting, worden de PASKWIL-criteria 2025: curatieve behandeling toegepast. Deze criteria zijn gebaseerd op het uitgangspunt waarin chirurgische resectie van de tumor heeft plaatsgevonden en de patiënt ziektevrij is. Ondanks het curatieve behandeldoel verschilt het uitgangspunt van de patiënten in de huidige beoordeling

hiervan omdat er sprake is van een niet-resectabele tumor. Het startpunt van de patiënten in deze indicatie is dus geen ziektevrije status. Voor de beoordeling van het effect van osimertinib is het gebruik van de progressievrije overleving (*progression-free survival*, PFS) daarom naar mening van het Zorginstituut geoorloofd in afwezigheid van gegevens over DFS. De PFS, gedefinieerd als tijd van randomisatie tot hetzij ziekteprogressie hetzij overlijden ongeacht oorzaak, is een surrogaat uitkomstmaat voor OS. Ziekteprogressie dient radiologisch te worden bepaald middels de RECIST-criteria.

In een vergelijkbare setting werden door de CieBOM de PASKWIL-criteria voor adjuvante behandeling gebruikt voor de beoordeling van durvalumab bij niet-resectabele stadium III NSCLC.^[27] De besluitvorming werd met name gebaseerd op de 4-jaars-OS gegevens. In het advies werd overigens opgenomen dat de PFS en DFS respectievelijk geen goed en geen gangbare eindpunten waren in deze setting. Het is onduidelijk waarom PFS wordt beschouwd als geen goed gangbaar eindpunt. De afweging voor het niet meenemen van DFS als uitkomstmaat door de CieBOM is hierboven uiteengezet.

Klinische relevantiegrens: als klinische relevantiegrens bij geneesmiddelen gebruikt het Zorginstituut gepubliceerde en door de Nederlandse beroepsgroep vastgestelde en gedragen minimal important difference (MID) als uitgangspunt.^[28] In Nederland zijn de PASKWIL-criteria 2025 beschikbaar als MID voor oncologische middelen in curatieve setting. Deze worden gedragen door de NVMO en zijn vastgesteld in algemene ledenvergaderingen. Het Zorginstituut gebruikt de meest recente versie van de PASKWIL-criteria, op dit moment zijn dat PASKWIL-criteria 2025.^[29]

De PASKWIL-criteria 2025: curatieve behandeling van solide tumoren worden gehanteerd. De gehanteerde klinische relevantiegrens is afhankelijk van de relatieve winst op algehele overleving (OS). Die relatieve winst op OS dient >5% te zijn of >3% en een HR <0,70 om klinisch relevant te zijn.

De cieBOM stelt dat beoordeling op basis van DFS mogelijk is, maar leidt tot een voorlopig advies met een herbeoordeling zodra gegevens van algehele overleving (OS) beschikbaar zijn (na een maximale mediane follow-up duur van 10 jaar). De klinische relevantiegrens voor DFS bij adjuvante behandeling is een HR <0,60.

Het Zorginstituut hanteert voor OS de klinische relevantiegrenzen van een overlevingswinst van >5% of >3% en een HR <0,70. Voor PFS, als surrogaat uitkomstmaat voor de overleving, hanteert het Zorginstituut dezelfde klinische relevantiegrenzen van toepassing als voor DFS, namelijk HR <0,60.

Kwaliteit van leven

Kwaliteit van leven is ook aangemerkt als cruciale uitkomstmaat. Voor de generieke kwaliteit van leven zijn diverse instrumenten beschikbaar zoals bijvoorbeeld de EQ-5D-5L en de SF-36. De SF-36 kan onder worden verdeeld in een fysieke component score (PCS) en een mentale component score (MCS). De score loopt van 0 tot 100, waarbij een hogere score een betere kwaliteit van leven representeert. Voor kanker specifieke kwaliteit van leven zijn instrumenten beschikbaar zoals de *European Organisation for the Research of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30* (EORTC-QLQ-C30). Ook bestaan er longkanker-specifieke instrumenten, waaronder de EORTC-QLQ Lung Cancer 13 (-LC-13; score 0 tot 100, waarbij 100 de beste kwaliteit van leven representeert) en de *Lung Cancer Symptom Scale Average Symptom Burden Index* (LCSS ASBI; score 0 tot 100, waarbij 100 de hoogste de hoogste symptoomlast representeert).

Klinische relevantiegrens: elk meetinstrument kent zijn eigen klinische relevantiegrens. Zo kent de EQ-5D een minimal important difference (MID) van 0,08 voor kanker op basis van UK-index scores en de EORTC-QLQ-C30 een MID van 10 punten.^[30-32] Voor de SF-36v2 in de oncologische setting zijn geen klinische relevantiegrenzen bekend.

Ernstige ongunstige effecten

Ernstige ongunstige effecten zijn ook een cruciale uitkomstmaat. Hiervoor analyseert het Zorginstituut de incidentie van ernstige ongunstige effecten gerelateerd aan de interventie en het aantal stakers als gevolg van ongunstige effecten.

Klinische relevantiegrens: niet gedefinieerd.

Stakers als gevolg van ongunstige effecten

Het staken van de studie vanwege ongunstige effecten is tevens een cruciale uitkomstmaat.

Klinische relevantiegrens: niet gedefinieerd

Voor de uitkomstmaten waarvoor geen gepubliceerde of door de beroepsgroep vastgestelde en gedragen minimal important differences (MIDs) zijn, worden de volgende waarden als uitgangspunt genomen voor het bepalen van de klinische relevantie: voor dichotome uitkomstmaten een relatief risico (RR) van 0,75 of 1,25 en voor continue uitkomsten een standardized mean difference (SMD) van 0,5². Deze waarden weerspiegelen een matig tot redelijk effect.

2.2 Zoekstrategie

Voor het verkrijgen van relevante gegevens uit wetenschappelijk onderzoek heeft het Zorginstituut in juli 2025 een literatuursearch gedaan naar publicaties over osimertinib en placebo bij volwassen patiënten met lokaal gevorderde, niet-resectabele NSCLC bij wie de tumoren EGFR exon-19-deleties of exon-21 (L858R)-substitutiemutaties vertonen en bij wie er geen ziekteprogressie optrad tijdens of na platinabevattende chemoradiotherapie. De exacte zoekstrategie is weergegeven in bijlage 1.

Verder is bij de beoordeling gebruik gemaakt van de Samenvatting van de productkenmerken (SmPC) van het registratiedossier en de European Public Assessment Report (EPAR) van de European Medicines Agency (EMA).

2.3 Selectiecriteria

In- en exclusie van de gevonden literatuur gebeurde op basis van abstracts. Indien artikelen niet op basis van het abstract konden worden geëxcludeerd zijn de gehele artikelen bekeken.

Het volgende inclusie criterium is gebruikt bij de selectie van artikelen:

1. RCTs (fase 3) met osimertinib bij lokaal gevorderde, niet-resectabele NSCLC bij wie de tumoren EGFR exon-19-deleties of exon-21 (L858R)-substitutiemutaties vertonen en bij wie er geen ziekteprogressie optrad tijdens of na chemoradiotherapie;
2. Engelstalige artikelen

Het volgende exclusie criterium is gebruikt bij de selectie van artikelen:

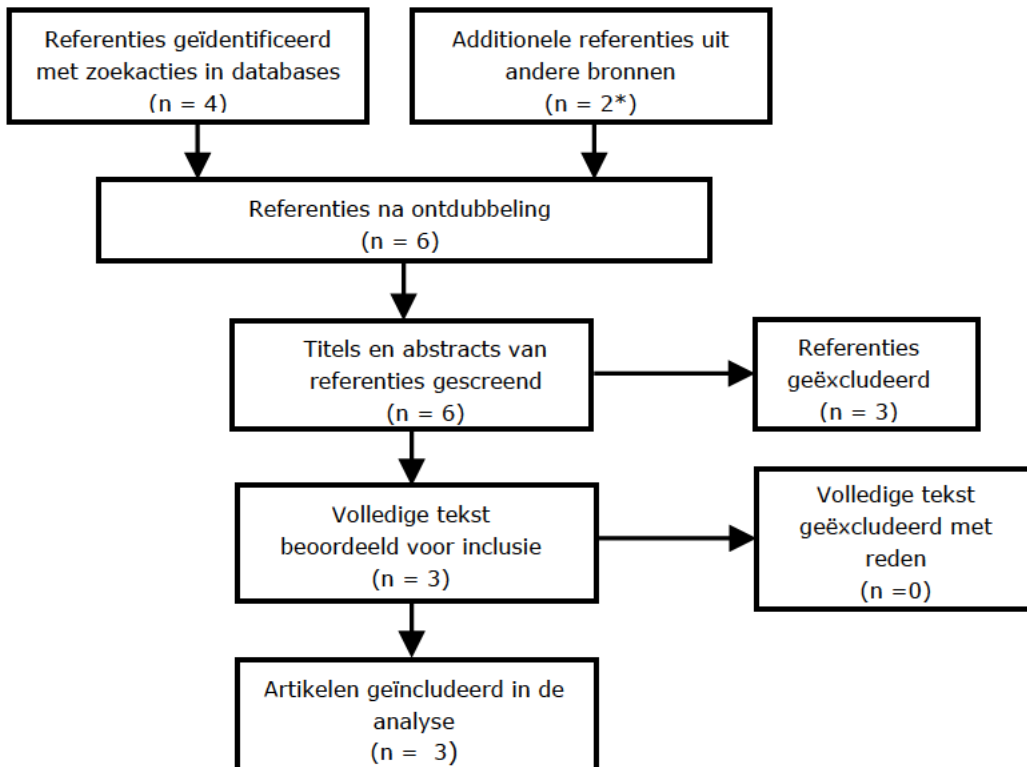
1. Congresbijdragen;
2. Beschouwende artikelen;
3. Case-reports.

² RR werd berekend m.b.v. de Relative risk calculator, via https://www.medcalc.org/calc/relative_risk.php

3 Resultaten

3.1 Resultaten literatuursearch

De zoekstrategie resulteert in 6 referenties, waarvan 3 gepubliceerde studies voldeden aan de inclusiecriteria. De hierna volgende PRISMA flowchart geeft het selectieproces weer.



* De EPAR en SmPC van osimertinib (Tagrisso®)

De volgende referenties zijn geïncludeerd op basis van de literatuursearch:

- EPAR en SmPC van osimertinib (Tagrisso)^[1, 2]
- LAURA-studie (Lu *et al.*, 2024)^[20]

De kenmerken van de geselecteerde studies zijn weergegeven in bijlage 2. De geëxcludeerde studies zijn weergegeven in bijlage 3. De geïncludeerde richtlijnen en overige bronnen zijn weergegeven in bijlage 4.

3.2 Kenmerken geïncludeerde studies

LAURA^[20]

De LAURA-studie (n=216) is een internationale, multicenter, dubbelblinde, gerandomiseerde fase III-studie waarin osimertinib vergeleken werd met placebo in volwassen patiënten met lokaal gevorderde niet-resectabele NSCLC bij wie de tumoren EGFR exon-19-deleties of exon-21 (L858R)-substitutiemutaties vertonen en bij wie er geen ziekteprogressie optrad tijdens of na chemoradiotherapie met een ECOG PS score van 0-1.

Het stadium waarin de tumor zich bevond werd vastgesteld volgens de richtlijnen van de 8^{ste} editie van de *American Joint Committee on Cancer-Union for International Cancer Control*. Voor inclusie moesten patiënten een lokaal of centraal bevestigde EGFR mutatie-positieve test hebben. Patiënten hadden ofwel sequentieel of concomitant chemoradiotherapie ondergaan binnen 6 weken voorafgaand aan randomisatie. Randomisatie vond plaats in een 2:1 verhouding, waarna ofwel osimertinib 80 mg eenmaal daags (n=143) werd gegeven of placebo (n=73). Behandeling werd voortgezet tot ziekteprogressie middels objectieve radiologische bevestiging van een geblindeerde onafhankelijke centrale *review committee* volgens RECIST 1.1

of een ander stopcriterium, zoals specifieke bijwerkingen. Na progressie werden patiënten uit beide behandelarmen in een open-label setting behandeling met osimertinib aangeboden. Patiënten werden middels MRI-scans iedere 8 weken gemonitord op ziekteprogressie gedurende de eerste 48 weken werden, vervolgd door een 12-wekelijkse scan. Het primaire eindpunt was PFS, beoordeeld door een geblindeerde onafhankelijke centrale review committee. Voorafgaand aan de studie was ingepland om de PFS-analyse uit te voeren indien 120 PFS events waren geobserveerd in 200 patiënten, overeenkomend met een informatiefraction van ongeveer 60%. Secundaire eindpunten waren onder anderen OS en gezondheid gerelateerde kwaliteit van leven, gemeten middels de EORTC QLQ-C30 vragenlijst. Een interim analyse voor OS werd uitgevoerd indien de PFS analyse uitgevoerd werd. Een finale OS analyse wordt uitgevoerd indien er 120 OS events zijn geobserveerd in 200 patiënten, overeenkomend met een informatiefraction van ongeveer 60%.^[2] Aanvullend werd een vooraf geplande secundaire analyse uitgevoerd waarin het effect op centraal zenuwstelsel metastasen onderzocht werd.^[33]

De mediane follow-up voor PFS ten tijden van de data cut-off van januari 2024 was 22,0 maanden. De mediane follow-up voor behandelduur en veiligheidsgegevens was 24,0 maanden. De mediane follow-up voor OS was 29,5 maanden in de osimertinib-arm vergeleken met 28,1 maanden in de placebo-arm. De LAURA studie loopt momenteel nog en de finale OS analyses dienen te worden aangeleverd bij de EMA. Deze worden naar verwachting ingediend in de tweede helft van 2026.^[5]

Subgroep analyses voor PFS werden uitgevoerd waarin gestratificeerd werd op geslacht, leeftijd (<65; ≥65), roker status, stadium (IIIa; IIb of IIc), EGFR mutatie (Exon 19 del; L858R), chemotherapie (sequentieel; concomitant), respons op voorgaande chemoradiotherapie, en ras of nationaliteit (Chinees; non-Chinees; Aziatisch; non-Aziatisch). Baselinekarakteristieken waren over het algemeen in balans over de twee behandelarmen, hoewel een hoger percentage patiënten in de osimertinib-arm (56%) een ECOG status 0 had vergeleken met placebo (42%).

Bijlage 5 geeft een overzicht van de baselinekenmerken van de geïncludeerde studies.

3.3 Gunstige effecten interventie

Het risico op bias van de studies is beoordeeld aan de hand van een vragenlijst passend bij de onderzoeksopzet. In dit rapport is de volgende checklist gebruikt: Cochrane risk of bias tool.

De beoordeling van het risico op bias staat in bijlage 6. De effecten van de interventie en de kwaliteit van de evidence zijn samengevat in het *GRADE evidence* profiel (bijlage 7). De kwaliteit van de evidence is beoordeeld aan de hand van de GRADE methode. Bij GRADE wordt de kwaliteit van bewijs per uitkomstmaat bepaald, en is, naast risk of bias, een aantal factoren van belang: inconsistentie, indirect bewijs, onnauwkeurigheid en publicatiebias. Wanneer één of meer van deze factoren aanwezig zijn, kan de kwaliteit van bewijs met één of twee niveaus per uitkomstmaat worden verlaagd. Dit resulteert in een gradering van de kwaliteit van bewijs: deze kan hoog, middelmatig, laag of zeer laag zijn.

Algehele overleving

Er vonden 43 OS events plaats, overeenkomend met een informatiefraction van 20%. In de osimertinib-arm stierven 28 patiënten (20%) vergeleken met 15 patiënten (21%) in de placebo-arm. De 36- en 48-maanden overleving bedroegen respectievelijk 84% (95%-BI: 75 tot 89) en 65% (95%-BI: 48 tot 78) voor osimertinib vergeleken met 74% (95%-BI: 57 tot 85) en 52% (95%-BI: 27 tot 72) voor placebo. Dit resulteert in een overlevingswinst van 10% bij 36 maanden en 13% bij 48 maanden. De mediane OS voor osimertinib bedroeg 54,0 maanden (95%-BI: 46,5 tot niet bereikt) vergeleken met niet bereikt (95%-BI: 42,1 tot niet bereikt) voor placebo, resulterend in een HR 0,81 (95%-BI: 0,42 tot 1,56; p=0,53).^[20]

Er is sprake van een interimanalyse met weinig gegevens (informatiefraction 20%) ten opzichte van de geplande finale analyse. Dit resulteert in een grote mate van onzekerheid over de

effectschatting. Het Zorginstituut schat het risico op bias daarom hoog. De mediane follow-up voor OS van ~29 maanden is dan ook korter dan de door het Zorginstituut gedefinieerde minimale relevante follow-up duur van 3,5 jaar, zie 2.1.1. PICO, Tabel 1. De HR voor OS van 0,81 ligt boven de gehanteerde klinische relevantiegrens van $HR < 0,7$. Het brede 95%-BI van 0,42 tot 1,56 overlapt de klinische relevantiegrens (0,7) daarnaast waardoor er sprake is van onnauwkeurigheid van de effectschatting. Hoewel de absolute 36-maanden overlevingswinst van 10% aanzienlijk hoger is dan de klinische relevantiegrens van $> 5%$ is de mediane follow-up voor OS van ~29 maanden korter dan de door het Zorginstituut vastgestelde minimale follow-up van 3,5 jaar voor de beoordeling van de overlevingswinst. Daarmee is het huidige bewijs immatuur.

GRADE-conclusie:

Osimertinib resulteert mogelijk (bewijs van lage kwaliteit) in een klinisch relevante verlaging van de kans op sterfte ten opzichte van placebo, echter een klinisch relevante verhoging kan niet uitgesloten worden.

PFS als surrogaat uitkomstmaat voor OS

Er is geen algehele consensus over de definitie van een valide surrogaat uitkomstmaat binnen de oncologie. Grigore et al. (2020) beschrijven dat mogelijke grenswaarden voor een *acceptabele* correlatie tussen PFS en OS een correlatiecoëfficiënt (R , r , ρ) is met een ondergrens van het 95% BI van $> 0,7$, of een determinatiecoëfficiënt (R^2) met een ondergrens van het 95% BI van $> 0,49$.^[34]

Voor de beoordeling van osimertinib heeft het Zorginstituut in de literatuur gezocht naar bewijs voor een correlatie tussen PFS en OS bij gevorderde NSCLC. Daarbij gaat de voorkeur uit naar studies die zo goed mogelijk overeenkomen met de indicatie en geneesmiddelklasse in deze beoordeling, namelijk patiënten met gevorderde NSCLC met EGFR exon-19-deleties of exon-21 (L858R)-substitutiemutaties, behandeld in de eerste lijn met een EGFR-TKI (bij voorkeur osimertinib zelf). Er is hierbij één studie geïdentificeerd die voldoet aan bovengenoemde criteria; Imai et al. (2019) onderzochten 92 patiënten met gevorderde NSCLC en EGFR-mutaties (41% exon 19, 46% exon 21, 5% onbekend) die in de eerste lijn behandeld werden met een EGFR-TKI (74% gefitinib, 11% erlotinib, 7% afatinib).^[35] De gevonden Spearman's rangcorrelatiecoëfficiënt tussen PFS en OS was $r = 0,76$, en de determinatiecoëfficiënt was $R^2 = 0,50$. Er werden geen 95% BI's gerapporteerd.

Bovenstaande zou kunnen wijzen op een acceptabele correlatie tussen PFS en OS in deze context.^[34] Er zijn echter geen studies gevonden die specifiek de correlatie tussen PFS en OS hebben onderzocht bij de behandeling van lokaal gevorderde NSCLC met osimertinib. Op basis van de beschikbare gegevens blijft het dus onzeker of het waargenomen klinisch relevante voordeel in PFS zich ook vertaalt naar een voordeel in OS. Daarom is er bij de GRADE-beoordeling van PFS sprake van een ernstig risico op 'indirect bewijs'.

Er vonden 120 PFS events plaats, overeenkomend met een informatiefractie van 56%: 57/143 (39,9%) in de osimertinib-arm vergeleken met 63/73 (86,3%) in de placebo-arm. De mediane PFS voor osimertinib bedroeg 39,1 maanden (95%-BI: 31,5 tot niet bereikt) vergeleken met 5,6 maanden (95%-BI: 3,7 tot 7,4) voor placebo, resulterend in een PFS-winst van 33,5 maanden en een HR van 0,16 (95%-BI: 0,10 tot 0,24).

Zowel de HR van 0,16 als het gehele 95%-BI van 0,10 tot 0,24 liggen onder de gehanteerde klinische relevantiegrens voor PFS ($HR < 0,6$).

GRADE-conclusie:

Osimertinib resulteert waarschijnlijk (bewijs van redelijke kwaliteit) in een aanzienlijk klinisch relevante verlenging van de ziektevrije overleving ten opzichte van placebo.

Kwaliteit van leven

Meer dan 90% van de patiënten hadden bij baseline de EORTC QLQ-C30 vragenlijst ingevuld. De baseline kwaliteit van leven was gelijk verdeeld over de twee behandelarmen. Tot week 24 bleef

het percentage van ingevulde EORTC QLQ-C30 vragenlijst boven 70% en consistent over de twee behandelarmen.^[2]

De gemiddelde verandering van algehele kwaliteit van leven, gemeten met de algehele gezondheid gerelateerde EORTC QLQ-C30 vragenlijst, bedroeg -3,9 (95%-BI: -5,98 tot -1,82) in de osimertinib-arm vergeleken met -2,0 (95%-BI: -5,30 tot 1,40) in de placebo-arm voor een verschil van -1,9 (95%-BI: -5,89 tot 2,00).

Het percentage patiënten zonder verminderde kwaliteit van leven, gemeten met dezelfde vragenlijst, bedroeg na 6 en 12 maanden 68,0% en 59,7% in de osimertinib-arm vergeleken met 68,1% en 58,6% in de placebo arm. Dit resulteerde in een niet klinisch relevant verschil van HR 1,14 (95%-BI: 0,74 tot 1,78). Ook in de domein-specifieke vragenlijsten werd geen klinisch relevant verschil aangetoond tussen osimertinib en placebo.

Het verschil, inclusief het gehele 95%-BI, in de gemiddelde verandering in algehele kwaliteit ligt onder de klinische relevantiegrens van 10 punten.

GRADE-conclusie:

Osimertinib heeft (bewijs van hoge kwaliteit) geen klinisch relevant effect op de kwaliteit van leven ten opzichte van placebo.

3.3.1 *Overige overwegingen*

Behandelsetting

Osimertinib werd ingezet na chemoradiotherapie met een curatief behandeldoel ondanks dat er sprake is van niet-resectabele tumoren. In deze setting wordt, volgens de PASKWIL 2025 criteria voor curatieve behandeling, de klinische relevantie van het effect beoordeeld aan de hand van de OS en DFS uitkomstmaten. De OS gegevens waren ten tijde van de data-cut off van januari 2024 niet matuur met een informatiefractie van 20%.

Gezien het uitgangspunt van de patiënten, waarbij chirurgische resectie van de kanker niet mogelijk is, zijn patiënten niet ziektevrij bij start van de studie. Om deze reden werd niet DFS onderzocht maar PFS. Desondanks is er bij deze patiënten een curatief behandeldoel.

Verwachtingen rondom volledige genezing blijven echter laag op basis van beschikbare gegevens.^[18] Dezelfde criteria werden toegepast voor de beoordeling van PFS als normaliter bij DFS.

Subgroepanalyses

Er zou beredeneerd kunnen worden dat er een overschatting van het effect van osimertinib is in de LAURA-studie, omdat patiënten fitter waren op basis van de ECOG status in de osimertinib-arm dan in de placebo arm, waarin respectievelijk 56% en 42% van de patiënten een ECOG status 0 hadden. Echter, uit de subgroepanalyse waarin gestratificeerd werd op ECOG status werd in zowel patiënten met ECOG 0 als ECOG 1 een betere effectiviteit voor osimertinib ten opzichte van placebo gezien (respectievelijk HR 0,17 [95%-BI: 0,10 tot 0,28) en HR 0,34 [95% BI: 0,20 tot 0,56]). Voor beide subgroepen lag de HR, inclusief het gehele 95%-BI, onder de klinisch relevantiegrens. Ook hadden de effecten een overlappend 95%-BI, waardoor bias onwaarschijnlijk lijkt.

Alle overige subgroepanalyses gaven een consistent effect dat, inclusief het 95%-BI, onder de klinische relevantiegrens van 0,6 lag, met uitzondering van stratificatie op basis van ras. Zo werd er in tegenstelling tot het effect in Aziatische patiënten (HR 0,20 [95%-BI: 0,13 tot 0,29]) geen statistisch significant effect gezien in non-Aziatische patiënten (HR 0,48 [95%-BI: 0,20 tot 1,19]) ondanks dat de puntschatter onder de klinische relevantiegrens van 0,6 ligt. Een mogelijke oorzaak voor het brede 95%-BI dat zowel de klinische (HR 0,6) als statistische (HR 1,0) significantiegrens overlapt, kan het kleine aantal patiënten in deze subgroep (n=27) zijn.^[20] Overigens zijn er op basis van farmacokinetische analyses (n=1367) geen klinisch significante relaties geïdentificeerd tussen de voorspelde blootstelling van osimertinib en etniciteit.^[1] Het Zorginstituut verwacht op basis van de uitgevoerde subgroepanalyses geen verschillend effect in de Nederlandse patiëntpopulatie ten opzichte van de studiepopulatie.

Cross-over

Na progressie kregen patiënten in een open-label setting behandeling met osimertinib aangeboden, zowel in de osimertinib-arm als in de placebo-arm. In de osimertinib-arm was voortgezet gebruik van osimertinib toegestaan als het klinisch gunstig werd geacht door de onderzoeker. Dit is niet in lijn met het aanbevolen gebruik zoals beschreven in de SmPC, waarin wordt beschreven dat behandeling met osimertinib gestaakt dient te worden bij ziekteprogressie.^[1] Behandeling met osimertinib werd voortgezet bij 28% van de patiënten die ziekteprogressie ervaarden in de osimertinib-arm in de studie. De NVALT beroepsgroep heeft aangegeven dat, vergelijkbaar met de behandeling in stadium IV, behandeling voortgezet kan worden na progressie bij een zeer beperkt aantal patiënten (naar schatting ~5%). Redenen voor het voortzetten van de behandeling kunnen oligometastasen of een langzame progressie zijn. Omdat er naar schatting meer patiënten behandeling voortzetten in de LAURA studie vergeleken met de Nederlandse praktijk bestaat er mogelijk een overschatting van het effect ten opzichte van de Nederlandse praktijk.

Er was een significante cross-over vanuit de placebo-arm, aangezien 81% van de patiënten uit de placebo-arm na progressie overgingen op behandeling met osimertinib. Deze cross-over sluit aan op de Nederlandse praktijk. Na progressie kunnen de patiënten zich nog in stadium III bevinden of is de kanker gevorderd naar stadium IV. Er wordt geen tweedelijnsbehandeling aanbevolen in de richtlijnen voor patiënten met niet-resectabele stadium III NSCLC. In het huidige behandelalgoritme wordt osimertinib of osimertinib of erlotinib-ramucirumab toegepast bij patiënten met een EGFR-gemuteerde gevorderde/gemetastaseerde niet resectabele NSCLC. Deze toepassing voldoet aan de Stand van Wetenschap en praktijk. De cross-over van placebo naar osimertinib is daarom representatief voor de Nederlandse praktijk. Het Zorginstituut verwacht daarom dat het relatieve effect op de OS uit de LAURA-studie ook zal worden waargenomen in de Nederlandse praktijk.

Representativiteit LAURA studiepoulatie vs Nederlandse patiëntpoulatie

Patiënten in de studiepoulatie waren met een leeftijd van 62 jaar voor osimertinib en 64 jaar voor placebo mogelijk jonger dan de patiënten die in de Nederlandse praktijk in aanmerking zouden komen voor de behandeling, aangezien de diagnose voornamelijk plaatsvindt in de leeftijd van 65 tot 75 jaar.

Ook hadden de geïnccludeerde patiënten voornamelijk een Aziatische afkomst en er waren geen zwarte patiënten geïnccludeerd. Vergeleken met de Nederlandse patiëntpoulatie, waarvan ongeveer 55% man en 45% vrouw is, waren er meer vrouwen dan mannen geïnccludeerd met 63% in de osimertinib-arm en 58% in de placebo-arm. Het is niet duidelijk welke invloed dit heeft op de effectiviteit van osimertinib.

Tevens wordt in de Nederlandse richtlijnen benoemd dat patiënten met een ECOG 0 en 1 behandeld moeten worden met CRT. Dit is in lijn met de studiepoulatie, aangezien alleen patiënten met ECOG 0 en 1 geïnccludeerd werden. In lijn met het beschikbare bewijs en de richtlijnen waarin alleen behandeling wordt aanbevolen voor patiënten met een ECOG 0 en 1 beperkt de huidige beoordeling zich tot patiënten met een ECOG 0 en 1. Voor patiënten met een ECOG >1 is geen bewijs.

In lijn met de Nederlandse richtlijnen was voornamelijk een concomitant chemoradiotherapie schema toegepast (92% in de osimertinib-arm vs 85% in de placebo-arm).

Volgens de Nederlandse richtlijnen dienen een FDG-PET en een MRI van de hersenen bij patiënten met een NSCLC in klinisch stadium III te worden verricht om metastasen op afstand uit te sluiten voorafgaand aan in opzet curatieve behandeling. In de LAURA-studie werden patiënten gediagnosticeerd met ofwel een PET-scan of een MRI-scan én een MRI van de hersenen. In de studie was toepassing van beide scans niet vereist. Hierin verschilt dit van de Nederlandse diagnostisering, waarbij een MRI van de hersenen plaatsvindt in combinatie met een PET-scan. In een subgroepanalyse van de PFS vergeleken in de poulatie met en zonder pre-CRT PET-scan blijkt het volgende: de mediane PFS in de placeboarm was 5,5 maanden bij patiënten mét een pre-CRT PET-CT en 5,6 maanden bij patiënten zónder pre-CRT PET-CT, met vrijwel identieke hazardratio's voor osimertinib versus placebo (0,24 respectievelijk 0,23).^[33] Op basis van deze subgroepanalyse lijkt een verschil in het type scan wat wordt gebruikt om de diagnose te stellen, niet te leiden tot een verschil in overleving.

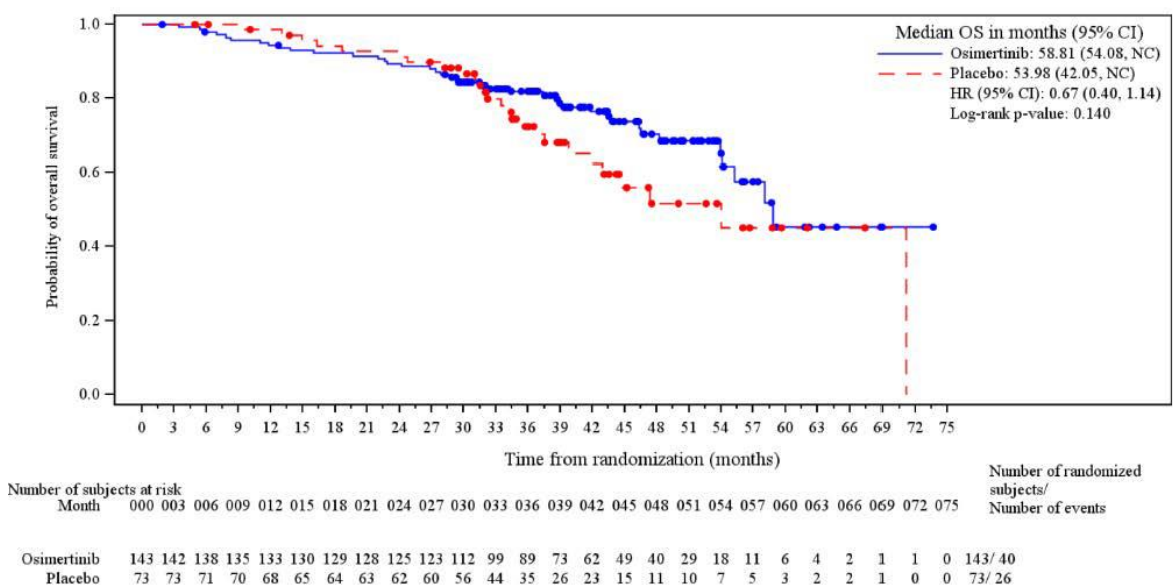
Ondanks dat er enige verschillen worden gezien in de LAURA-studiepopulatie ten opzichte van de Nederlandse patiëntpopulatie op het gebied van leeftijd geslacht, etniciteit en diagnostiek worden er geen grote verschillen in effect verwacht in de Nederlandse patiëntpopulatie. Het Zorginstituut acht daarom dat, op basis van de baseline kenmerken van de geïncludeerde patiënten, de LAURA-studiepopulatie als representatief voor de Nederlandse patiëntpopulatie kan worden beschouwd.

Centrale zenuwstelsel metastasen

Metastasen in het centrale zenuwstelsel zijn een veel voorkomende plek voor metastasen in EGFR gemuteerde NSCLC. In de vooraf geplande secundaire analyse waarin de tijd tot centrale zenuwstelsel metastasen werd onderzocht was de mediane PFS niet bereikt (95%-BI: niet bereikt tot niet bereikt) in de osimertinib arm vergeleken met 14,9 maanden (95%-BI: 7,4 tot niet bereikt); HR 0,17 (95%-BI: 0,09 tot 0,32).^[33]

Clinical study report OS update

De registratiehouder heeft op verzoek van het Zorginstituut aanvullende OS gegevens aangeleverd in de vorm van een *clinical study report* (CSR) bij de meer recente data cut-off van 29 november 2024 (ten opzichte van de gepubliceerde data cut-off van januari 2024). Bij deze data-cut off bedroeg de mediane follow-up 29,5 maanden in de osimertinib-arm en 28,1 maanden in de placebo-arm. Er vonden 66 OS events plaats, overeenkomend met een informatiefraction van 31%. De 36- en 48-maanden overleving bedroegen respectievelijk 82% (95%-BI: 74 tot 87) en 70% (95%-BI: 60 tot 78) voor osimertinib vergeleken met 73% (95%-BI: 59 tot 82) en 52% (95%-BI: 35 tot 66) voor placebo. Dit resulteert in een overlevingswinst van 9% bij 36 maanden en 18% bij 48 maanden. De mediane OS bedroeg 58,8 maanden (95%-BI: 54,1 tot niet bereikt) voor osimertinib vergeleken met 54,0 maanden (95%-BI: 42,1 tot niet bereikt) voor placebo, resulterend in een HR 0,67 (95%-BI: 0,40 tot 1,14; p=0,14), zie figuur 2.



Figuur 2. Kaplan Meier curve OS update, bij een mediane follow-up 29,5 maanden voor osimertinib en 29,1 maanden voor placebo.

Er kan geconcludeerd worden dat osimertinib in een aanzienlijk effect heeft op de PFS. Ook duidt de richting van het effect op OS in de interimanalyse en de geactualiseerde OS gegevens uit de CSR met langere follow-up op een effect op OS. Ondanks de onzekerheid omtrent de interimanalyse lijken de relatieve 36- en 48-maanden overlevingswinst (verschil: 9% en 18%) ruimschoots boven de klinische relevantiegrens (>5%) te liggen. Overigens dient opgemerkt te worden dat de curves van de Kaplan Meier van de OS update naar elkaar toe lopen, zie figuur 2. Dit zou duiden op een vermindering van het relatieve verschil in OS op de lange termijn. Deze gegevens zijn echter onzeker door het lage aantal patiënten *at risk* voorbij 54 maanden. Deze

gegevens dienen daarom met voorzichtigheid te worden geïnterpreteerd. Op basis van het voorliggende bewijs acht het Zorginstituut het aannemelijk dat meer mature data een klinisch relevant overlevingsvoordeel van osimertinib ten opzichte van actief volgen zal onderschrijven.

3.4 Ongunstige effecten

Bijwerkingen vonden plaats bij 98% van de patiënten in de osimertinib-arm vergeleken met 88% in de placebo-arm. Graad ≥ 3 bijwerkingen vonden plaats bij 35% van de patiënten in de osimertinib-arm vergeleken met 12% in de placebo-arm.

In beide behandelarmen waren de voornaamste bijwerkingen radiatiepneumonitis (48% bij osimertinib vs 38% bij placebo) diarree (36% vs 14% respectievelijk) en uitslag (24% vs 14% respectievelijk). De voornaamste ernstige bijwerkingen in de osimertinib- en placebo-arm waren respectievelijk radiatiepneumonitis (10,5% vs 2,7%) en pneumonitis (4,9% vs 4,1%). De meest voorkomende ongunstige effecten welke mogelijk gerelateerd waren aan de interventie waren diarree (21%), uitslag (20%) en nagelwalontsteking (15%) in de osimertinib-arm en diarree (8%) en uitslag (5%) in de placebo-arm. Ernstige ongunstige effecten welke mogelijk gerelateerd waren aan de interventie vonden plaats in 8,4% van de patiënten in de osimertinib-arm vergeleken met 1,4% in de placebo-arm. De meest voorkomende ernstige ongunstige effecten mogelijk gerelateerd aan osimertinib waren radiatiepneumonitis (2,1%) en pneumonitis (1,4%).

Incidentie ernstige ongunstige effecten

In de osimertinib-arm ervoeren 55/143 patiënten (38%) ernstige ongunstige effecten, vergeleken met 11/73 patiënten (15%) in de placebo-arm. Het Zorginstituut heeft hiervoor een RR van 2,55 berekend (95%-BI: 1,43 tot 4,57).

Zowel de puntschatter (2,55) als het gehele 95%-BI (1,43 tot 4,57) interval liggen boven de klinische relevantiegrens van 1,25.

Sterftegevallen als gevolg van ongunstige effecten vonden plaats in 3/143 (2%) van de patiënten in de osimertinib-arm vergeleken met 2/73 (3%) in de placebo-arm. De enige interventiegerelateerde sterfte als gevolg van een ongunstig effect plaats was een fatale pneumonitis (1/143 [1%]) in de osimertinib-arm.

GRADE-conclusie:

Osimertinib resulteert (bewijs van hoge kwaliteit) in een klinisch relevante verhoging van de incidentie op ernstige ongunstige effecten ten opzichte van placebo.

Percentage stakers als gevolg van ongunstige effecten

Er stakten in de osimertinib-arm 18/143 (13%) van de patiënten als gevolg van ongunstige effecten vergeleken met 4/73 (5%) in de placebo-arm. Het Zorginstituut heeft hiervoor een RR van 2,29 berekend (95%-BI: 0,80 tot 6,54).

De puntschatter (2,29) ligt boven de klinische relevantiegrens van 1,25 hoewel het brede 95%-BI (0,80 tot 6,54) deze klinische relevantiegrens overlapt. Er is daarom sprake van onnauwkeurigheid van de effectschatting.

GRADE-conclusie:

Osimertinib resulteert waarschijnlijk (bewijs van redelijke kwaliteit) in een klinisch relevante verhoging van de kans op het staken als gevolg van ongunstige effecten ten opzichte van placebo.

3.4.1 Overige overwegingen

Van de stakers als gevolg van ongunstige effecten werden 9/143 (6,3%) mogelijk gerelateerd aan de interventie met osimertinib vergeleken met 0% aan placebo. Radiatiepneumonitis was de voornaamste reden voor het staken van de behandeling (7/143 [5%]). Dosisreductie van osimertinib als gevolg van ongunstige effecten vond plaats in 12/143 (8%) patiënten. Tijdelijke stop van de behandeling als gevolg van ongunstige effecten vond plaats in 80/143 (56%) bij

osimertinib vergeleken met 18/73 (25%) bij placebo. De meest voorkomende reden voor een tijdelijke stop was radiatiepneumonitis.

Gevalen van radiatiepneumonitis waren doorgaans van een graad 1 of 2 in ernst en leidden in het grootste deel van de gevallen niet tot staking van de behandeling. De mediane tijd tot radiatiepneumonitis was vergelijkbaar tussen de behandelarmen met 52 dagen bij osimertinib vergeleken met 54 dagen voor placebo. Ook de mediane duur van de bijwerking was vergelijkbaar tussen de behandelarmen met 76 dagen bij osimertinib vergeleken met 81 dagen bij placebo.

Andere long-gerelateerde bijwerkingen zoals interstitiële longziekte (ILZ) en pneumonitis vonden plaats na een mediane tijd van 57 dagen in de osimertinib-arm (8%) vergeleken met 167 dagen in de placebo-arm (1%). De duur van deze bijwerkingen vonden gedurende een mediane tijd van 91 dagen plaats bij osimertinib vergeleken met 201 dagen bij placebo. Van de met osimertinib behandelde patiënten met ILZ/pneumonitis waren 58% (nog) niet hiervan herstelt. Dit is een relevante bijwerking aangezien behandeling met osimertinib dient te worden gestaakt wanneer ILZ zich voordoet.

3.5 Ervaring

De ervaring met osimertinib is weergegeven in tabel 2.

Tabel 2: Ervaring met osimertinib

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

3.6 Toepasbaarheid

Uitgebreide informatie over de toepasbaarheid is te vinden in de SmPC. Omdat osimertinib vergeleken wordt met placebo is er geen vergelijking te maken wat betreft de toepasbaarheid, contra-indicaties, interacties, waarschuwingen en voorzorgen en het gebruik bij specifieke patiëntpopulaties. Hieronder worden enkele relevante aandachtspunten besproken.

Ouderen en laag lichaamsgewicht

Behandeling met osimertinib vereist extra aandacht voor oudere patiënten (boven de 65 jaar) en patiënten met een laag lichaamsgewicht (minder dan 50 kg), omdat deze groepen een verhoogd risico hebben op ernstige bijwerkingen.

Interstitiële longziekte (ILZ)

In klinische onderzoeken zijn ernstige, levensbedreigende of fatale ILZ of ILZ-achtige bijwerkingen (zoals pneumonitis) waargenomen bij patiënten die werden behandeld met osimertinib. Wanneer ILZ wordt gediagnostiseerd, dient het gebruik van osimertinib te worden beëindigd en indien nodig passende behandeling geïnitieerd. Herstarten met osimertinib dient enkel overwogen te worden na een zorgvuldige afweging van de voordelen en het risico voor de individuele patiënt.

Bestralingspneumonitis

Bestralingspneumonitis wordt meestal tot een jaar na radiotherapie van de longen waargenomen. Bij graad 1 of 2 bestralingspneumonitis worden dosisaanpassingen aanbevolen. Bij graad 3 of 4 bestralingspneumonitis dient de behandeling te worden beëindigd.

Verandering in cardiale contractiliteit

In klinische onderzoeken treedt een afname op van de linker ventriculaire ejectie fractie (*left ventricular ejection fraction*; LVEF) groter dan of gelijk aan 10 procentpunten en kwam een daling naar minder dan 50% voor bij 4,2% (65/1557) van de met osimertinib monotherapie behandelde patiënten die zowel een baselinemeting als tenminste één vervolgmeting van de LVEF hadden.

3.7 Gebruiksgemak

Het gebruiksgemak van osimertinib is weergegeven in tabel 3.

Tabel 3: Gebruiksgemak van osimertinib

<i>osimertinib</i>	
Toedieningswijze	Orale tablet
Toedieningsfrequentie	Eenmaal daags tot ziekteprogressie

4 Eindbeoordeling

4.1 Bespreking relevante aspecten

Osimertinib als monotherapie is onder anderen geïndiceerd voor de behandeling van volwassen patiënten met lokaal gevorderde, niet-resectabele NSCLC bij wie de tumoren EGFR exon-19-deleties of exon-21 (L858R)-substitutiemutaties vertonen en bij wie er geen ziekteprogressie optrad tijdens of na platinabevattende chemoradiotherapie. Patiënten met deze indicatie en ECOG-status 0-1 worden in de Nederlandse praktijk momenteel actief gevolgd tot ziekteprogressie na chemoradiotherapie te hebben ondergaan. Om deze reden wordt osimertinib vergeleken met actief volgen. Omdat deze patiënten in opzet curatief worden behandeld zijn de PASKWIL-criteria 2025 voor curatieve behandeling van toepassing ondanks dat er geen chirurgische resectie heeft plaatsgevonden. Dit is in lijn met het cieBOM advies van durvalumab in dezelfde indicatie, waarin ook de adjuvante PASKWIL-criteria werden gehanteerd.

Directe vergelijking met placebo

De effectiviteit en veiligheid van osimertinib werd vergeleken met placebo in de LAURA-studie (n=216), een internationale, multicenter, dubbelblinde, gerandomiseerde fase III-studie. De studie includeerde patiënten met de hierboven beschreven indicatie met een ECOG status 0 of 1. Op basis van de gepubliceerde gegevens uit de definitieve PFS analyse en interim OS analyse van de LAURA-studie, bij een follow-up van 22,0 maanden kan het volgende worden geconcludeerd:

Osimertinib resulteert mogelijk (bewijs van lage kwaliteit) in een klinisch relevante verlaging van de kans op sterfte ten opzichte van placebo, echter een klinisch relevante verhoging kan niet uitgesloten worden (HR 0,81 [95%-BI: 0,42 tot 1,56; p=0,53]; 36-maanden overlevingswinst +10%). Er is sprake van een interim analyse met te weinig gegevens (20%) ten opzichte van de geplande finale analyse. Verder resulteert osimertinib waarschijnlijk (bewijs van redelijke) in een aanzienlijk klinisch relevante verlenging van PFS ten opzichte van placebo (HR 0,16 [95%-BI: 0,10 tot 0,24]).

Osimertinib heeft (bewijs van hoge kwaliteit) geen klinisch relevant effect op de kwaliteit van leven ten opzichte van placebo.

Osimertinib resulteert (bewijs van hoge kwaliteit) in een klinisch relevante verhoging van de incidentie op ernstige ongunstige effecten ten opzichte van placebo. Verder resulteert het waarschijnlijk (bewijs van redelijke kwaliteit) in een klinisch relevante verhoging van de kans op het staken als gevolg van ongunstige effecten ten opzichte van placebo.

Belangrijkste overwegingen

De geïncludeerde populatie van de LAURA-studie sluit goed aan op de Nederlandse patiëntpopulatie en is bruikbaar voor het vergoedingsvraagstuk van osimertinib in de benoemde indicatie. Er is met name sprake van onzekerheid over het effect op OS vanwege de immaturiteit van de data. Er zouden bij voorkeur gegevens met een follow-up van minstens 3,5 jaar beschikbaar moeten zijn om een betrouwbare uitspraak te kunnen doen over het relatieve overlevingsvoordeel van osimertinib ten opzichte van de standaardbehandeling.

Vanwege de immature OS gegevens is ook gekeken naar de PFS als surrogaat uitkomstmaat voor de algehele overleving. Uit de studie blijkt dat osimertinib een aanzienlijk effect heeft op de PFS. Op basis van gegevens uit de literatuur kan nog niet met voldoende zekerheid worden gesteld in welke mate PFS en OS correleren in deze setting. De gepubliceerde, immature OS-data laten echter al een positieve trend zien. De geschatte 36- en 48-maanden overlevingswinst van respectievelijk 10% en 13% lijken te voldoen aan de klinische relevantiegrens (overlevingswinst >5%), alhoewel deze puntschatter met onzekerheid is omgeven door de immaturiteit van de gegevens. De richting van het positieve effect werd verder bevestigd in de (ongepubliceerde) geactualiseerde CSR van de OS analyse. Hierin laat de OS een vergelijkbaar effect zien dat nog ruimschoots boven de klinische relevantiegrens van >5% ligt met minder onnauwkeurigheid. Het Zorginstituut acht het, op basis van het beschikbare bewijs, daarom

voldoende aannemelijk dat osimertinib een klinisch relevant overlevingsvoordeel geeft ten opzichte van actief volgen.

Behandelen met osimertinib na chemoradiotherapie resulteert in een klinisch relevante toename in toxiciteit ten opzichte van placebo. Met name de hogere incidentie van interstitiële longziekte (8% vs 1%) is hierin relevant, gezien het criterium dat de behandeling gestaakt moet worden als deze bijwerking zich voordoet. Echter, er werd geen klinisch relevant effect gezien op de kwaliteit van leven.

Ondanks de onzekerheid omtrent de interimanalyse voor OS en een mogelijk negatiever bijwerkingenprofiel weegt het grote effect op PFS, als surrogaat uitkomstmaat voor de OS, zwaar mee. Aanvullend wijst het beschikbare bewijs voor OS erop dat een klinisch relevante overlevingswinst aannemelijk is. Wel blijft er onzekerheid bestaan over de precieze grootte van de overlevingswinst door de immaturiteit van de beschikbare OS gegevens.

Alles tezamen genomen concludeert het Zorginstituut dat er voldoende vertrouwen is dat behandeling met osimertinib zal leiden tot een verbeterde overleving. Een mogelijk negatiever bijwerkingenprofiel is daardoor acceptabel.

4.2 Eindconclusie

Osimertinib voldoet wel aan de stand van de wetenschap en praktijk bij volwassen patiënten lokaal gevorderde, niet-resectabele NSCLC bij wie de tumoren EGFR exon-19-deleties of exon-21 (L858R)-substitutiemutaties vertonen en bij wie er geen ziekteprogressie optrad tijdens of na platinabevattende chemoradiotherapie met een ECOG status 0 of 1. Het Zorginstituut concludeert op basis van de data dat het geneesmiddel een meerwaarde heeft ten opzichte van actief volgen.

5 Farmacotherapeutisch Kompas

5.1 Oud advies

Zie voor de adviezen van commissie BOM op nvmoo.org (onder osimertinib).

Zie voor de behandeling van niet-kleincellig longcarcinoom de geldende behandelrichtlijn op richtlijnen.database.nl.

[ZIN-rapport 2021 osimertinib Tagrisso® als adjuvante behandeling na volledige tumorresectie bij volwassenen met stadium IB-IIIA NSCLC met EGF \(pdf\)](#)

5.2 Nieuw advies

Zie voor de adviezen van commissie BOM op nvmoo.org (onder osimertinib).

Zie voor de behandeling van niet-kleincellig longcarcinoom de geldende behandelrichtlijn op richtlijnen.database.nl.

ZIN-rapport 2025 osimertinib Tagrisso® bij de behandeling van lokaal gevorderde, niet-resectabele niet-kleincellige longkanker.

ZIN-rapport 2021 osimertinib Tagrisso® als adjuvante behandeling na volledige tumorresectie bij volwassenen met stadium IB-IIIA NSCLC met EGF (pdf)

Bijlage 1: Zoekstrategie

Zoekstrategie literatuur

De literatuursearch is doorgevoerd in PubMed en de Cochrane Library in juli 2025 met de volgende zoektermen:

(osimertinib) AND (((unresectable) OR (non-resectable)) AND ((stage III) OR (stage 3)) AND ((NSCLC) OR (non small lung cancer)) AND (EGFR))

Bijlage 2: Overzicht geïnccludeerde studies

Eerste auteur, jaar van publicatie	Type onderzoek, bewijsklasse, follow-up duur	Aantal patiënten	Patiëntkenmerken	Interventie en vergelijkende behandeling	Relevante uitkomstmaten
Lu <i>et al.</i> , 2024	Fase III dubbelblind, gerandomiseerd (2:1), placebo-gecontroleerd, multicenter studie (ITT). Follow up 22,0 maanden	216	Patiënten van 18 jaar of ouder met lokaal gevorderd, niet-resectabele (stadium III) NSCLC bij wie de tumoren EGFR ex19del of L858R-substitutiemutaties vertonen en bij wie er geen ziekteprogressie optrad tijdens of na platinabevattende chemoradiotherapie.	Osimertinib 80 mg eenmaal daags (n=143); placebo (n=73)	<ul style="list-style-type: none"> • PFS • OS • HRQoL • Veiligheid

Bijlage 3: Overzicht geëxcludeerde studies

Eerste auteur, jaar van publicatie	Reden van exclusie
Lu, 2024 ^[33]	Subgroepanalyse van de LAURA-studie waarin de PFS met centraal zenuwstelsel metastasen is onderzocht.
Blakely, 2024	Osimertinib in neoadjuvante setting in stadium I-IIIa NSCLC
Peled, 2023	Osimertinib in neoadjuvante setting in stadium III NSCLC

Bijlage 4: Overzicht gebruikte richtlijnen en standaarden

Organisatie, ref	Datum	Titel
EMA / CBG	2016	Samenvatting van de productkenmerken osimertinib
EMA / CBG	2024	European Public Assessment Report (EPAR) osimertinib
NVALT	2011	Nederlandse richtlijnen
ESMO/NCCN/ASCO	2021/2024/2024	Internationale richtlijnen

Bijlage 5: Baseline tabel

Table 1. Demographic and Clinical Characteristics of the Patients at Baseline.*

Characteristic	Osimertinib (N=143)	Placebo (N=73)
Sex — no. (%)		
Male	53 (37)	31 (42)
Female	90 (63)	42 (58)
Age — yr		
Median	62	64
Range	36 to 84	37 to 83
Smoking status — no. (%)		
Current	4 (3)	1 (1)
Former	37 (26)	23 (32)
Never	102 (71)	49 (67)
Race — no. (%)†		
Asian	116 (81)	62 (85)
Non-Asian	27 (19)	11 (15)
WHO performance-status score — no. (%)‡		
0	80 (56)	31 (42)
1	63 (44)	42 (58)
AJCC–UICC disease stage — no. (%)§		
IIIA	52 (36)	24 (33)
IIIB	67 (47)	38 (52)
IIIC	24 (17)	11 (15)
Histologic type — no. (%)		
Adenocarcinoma	139 (97)	69 (95)
Squamous-cell carcinoma	3 (2)	2 (3)
Other¶	1 (1)	2 (3)
EGFR mutation type at screening — no. (%)		
Exon 19 deletion	74 (52)	43 (59)
L858R mutation	68 (48)	30 (41)
Type of chemoradiotherapy — no. (%)**		
Concurrent	131 (92)	62 (85)
Sequential	12 (8)	11 (15)
Best overall response to chemoradiotherapy — no. (%)††		
Complete response	4 (3)	3 (4)
Partial response	67 (47)	27 (37)
Stable disease	61 (43)	37 (51)
Not evaluable‡‡	11 (8)	6 (8)
Target-lesion size — mm§§	33±18	36±17

* Plus–minus values are means ±SD. No formal comparison of baseline characteristics in the two groups was performed. Percentages may not total 100 because of rounding. L858R denotes exon 21 codon p.Leu858Arg.

† Race was reported by the investigators.

‡ World Health Organization (WHO) performance status scores range from 0 to 5, with higher numbers indicating greater disability.

§ Disease stages are classified according to the eighth edition of the American Joint Committee on Cancer (AJCC)–Union for International Cancer Control (UICC) Cancer Staging Manual and are summarized on the basis of data entered in the electronic case-report form.

Bijlage 6: Beoordeling risico op bias

	Random sequence generation (selection bias)	
	Allocation concealment (selection bias)	
	Blinding of participants and personnel (performance bias)	
	Blinding of outcome assessment (detection bias)	
	Incomplete outcome data (attrition bias)	
	Selective reporting (reporting bias)	
	Other bias	
LAURA	+	+
	+	
	+	+
	+	+
	+	+
	+	+
	+	+

De LAURA studie is een dubbelblind gerandomiseerde studie. Na ziekteprogressie kregen patiënten de optie om behandeling met osimertinib te vervolgen (osimertinib-arm) of te starten (placebo-arm) in een open label setting. Het opheffen van de blinding heeft naar verwachting geen effect op de algehele overleving aangezien dit een harde uitkomstmaat is.

Bijlage 7: GRADE evidence profiel

Directe vergelijking osimertinib versus placebo bij de behandeling van volwassen patiënten met lokaal gevorderde, niet-resectabele NSCLC bij wie de tumoren EGFR exon-19-deleties of exon-21 (L858R)-substitutiemutaties vertonen en bij wie er geen ziekteprogressie optrad tijdens of na platinabevattende chemoradiotherapie: GRADE evidence profiel.

Certainty assessment							Aantal patiënten		Effect		Certainty
Aantal studies	Studieopzet	Risk of bias	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauwkeurigheid	Andere factoren	Osimertinib (n=143)	Placebo (n=73)	Relatief (95% BI)	Absoluut (95% BI)	

OS (follow up: mediaan 22,0 maanden; MCID: 36-maanden overlevingswinst 5% of 3% en HR<0,7)

1	gerandomiseerde trials	ernstig ^a	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^b	niet gevonden	36-maanden overleving: 84% (95%-BI: 75 tot 89) Mediane OS: 54,0 maanden (95%-BI: 46,5 tot niet bereikt)	36-maanden overleving: 74% (95%-BI: 57 tot 85) Mediane OS: niet bereikt (95%-BI: 42,1 tot niet bereikt)	Mediane OS: HR 0,81 (0,42 tot 1,56)	+10%	⊕⊕○○ Laag ^{a,b}
---	------------------------	----------------------	--------------	--------------	----------------------	---------------	--	--	-------------------------------------	------	-----------------------------

PFS (follow up: mediaan 22,0 maanden; MCID: HR<0,60)

1	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^a	niet ernstig	niet gevonden	Mediane PFS: 39,1 maanden (95%-BI: 31,5 tot niet bereikt)	Mediane PFS: 5,6 maanden (95%-BI: 3,7 tot 7,4)	HR 0,16 (0,10 tot 0,24)	+33,5 maanden	⊕⊕⊕○ Redelijk ^c
---	------------------------	--------------	--------------	----------------------	--------------	---------------	---	--	-------------------------	---------------	-------------------------------

Kwaliteit van leven (gemeten met EORTC QLQ-C30 vragenlijst; follow up: mediaan 22,0 maanden; MCID: -10 punten)

1	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	niet gevonden	-3,9 (95%-BI: -5,98 tot -1,82)	-2,0 (95%-BI: -5,30 tot 1,40)	-	-1,9 (95%-BI: -5,89 tot 2,00)	⊕⊕⊕⊕ Hoog
---	------------------------	--------------	--------------	--------------	--------------	---------------	--------------------------------	-------------------------------	---	-------------------------------	--------------

Incidentie ongunstige effecten (follow up: mediaan 22,0 maanden; MCID: RR<0,75 of >1,25)

1	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	niet gevonden	55/143 (38%)	11/73 (15%)	RR 2,55 (1,43 tot 4,57)	+23,4% (van 6,5% meer tot 53,8% meer)	⊕⊕⊕⊕ Hoog
---	------------------------	--------------	--------------	--------------	--------------	---------------	--------------	-------------	-------------------------	---------------------------------------	--------------

Certainty assessment							Aantal patiënten		Effect		Certainty
Aantal studies	Studieopzet	Risk of bias	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauwkeurigheid	Andere factoren	Osimertinib (n=143)	Placebo (n=73)	Relatief (95% BI)	Absoluut (95% BI)	

Percentage stakers als gevolg van ongunstige effecten (follow-up: mediaan 22,0 maanden; MCID: RR<0,75 of >1,25)

1	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^d	niet gevonden	18/143 (12.6%)	4/73 (5.5%)	RR 2,29 (0,80 tot 6,54)	+7,1% (van 1,1% minder tot 30,4% meer)	⊕⊕⊕○ Redelijk ^d
---	------------------------	--------------	--------------	--------------	----------------------	---------------	----------------	-------------	----------------------------	---	-------------------------------

BI: Betrouwbaarheidsinterval; HR: Hazard Ratio; MCID: minimaal klinisch relevant verschil RR: Risk ratio

a. Er is sprake van een interim analyse met weinig gegevens (20%) ten opzichte van de geplande finale analyse. Dit resulteert in een grote mate van onzekerheid over de effectschatting. Het Zorginstituut schat het risico op bias daarom hoog. Ook is voor de beoordeling van de overlevingswinst een mediane follow-up van minstens drie jaar gewenst volgens de PASKWIL-criteria 2025 voor curatieve behandelingen. De korte follow-up van 22,0 maanden geeft daarom onzekerheid. Deze onzekerheid is echter al meegenomen bij het risico op bias als gevolg van de interimanalyse.

b. Het 95%-BI van 0,42 tot 1,56 overschrijdt de klinische relevantiegrens (0,7) waardoor er sprake is van onnauwkeurigheid.

c. Er zijn geen studies gevonden die specifiek de correlatie tussen PFS en OS hebben onderzocht bij de behandeling van gevorderde NSCLC met osimertinib. Op basis van de beschikbare gegevens is het onzeker of het waargenomen klinisch relevante voordeel in PFS zich ook vertaalt naar een voordeel in OS. Er is daarom sprake van een ernstig risico op indirect bewijs.

d. Het 95%-BI (0,80 tot 6,54) overschrijdt de klinische relevantiegrens (1,25) waardoor er sprake is van onnauwkeurigheid.

Literatuur

1. European Medicines Agency. SmPC osimertinib (Tagrisso). 2025. Geraadpleegd op 28 april 2025 via <https://www.geneesmiddeleninformatiebank.nl/nl/cp117564>.
2. European Medicines Agency. Assessment report Tagrisso. 2024. Geraadpleegd op 28 april 2025 via.
3. Zorginstituut Nederland. Pakketadvies osimertinib (Tagrisso®) als adjuvante behandeling na volledige tumorresectie bij volwassenen met stadium IB-IIIa NSCLC met EGFR-mutaties. 2021. Geraadpleegd op 28 april 2025 via <https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/adviezen/2021/11/15/pakketadvies-osimertinib-tagrisso-bij-niet-kleincellige-longkanker-nsclc>.
4. Zorginstituut Nederland. Pakketadvies sluisgeneesmiddel osimertinib (Tagrisso®) bij de eerstelijnsbehandeling van patiënten met gevorderde of gemetastaseerde niet-kleincellige longkanker (NSCLC) met activerende EGFR-mutaties. 2018. Geraadpleegd op 28 april 2025 via <https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/adviezen/2018/11/07/pakketadvies-sluisgeneesmiddel-osimertinib-tagrisso-bij-de-eerstelijnsbehandeling-van-patienten-met-gevorderde-of-gemetastaseerde-niet-kleincellige-longkanker-nsclc-met-activerende-egfr-mutaties>.
5. EMA. Tagrisso, osimertinib. 2025 via <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/tagrisso>
6. ClinicalTrials.gov. A Study to Evaluate Chemotherapy Plus Osimertinib Against Chemotherapy Plus Placebo in Patients With Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) (COMPEL). Geraadpleegd op 22 mei 2025 via <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04765059>.
7. ClinicalTrials.gov. Osimertinib With or Without Bevacizumab as Initial Treatment for Patients With EGFR-Mutant Lung Cancer. Geraadpleegd op 22 mei 2025 via <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04181060>.
8. Federatie Medisch Specialisten; Nederlandse Vereniging van Artsen voor Longziekten en Tuberculose. Richtlijn Niet kleincellig longcarcinoom. 2024. Geraadpleegd op 25 maart 2025 via https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/niet_kleincellig_longcarcinoom/startpagina_-_niet_kleincellig_longcarcinoom.html.
9. Kanker.nl. Het stadium van longkanker. 2025. Geraadpleegd op 28 april 2025 via <https://www.kanker.nl/kankersoorten/longkanker/na-de-uitslag/het-stadium-van-longkanker>.
10. American Cancer Society. Non-Small Cell Lung Cancer Stages. 2024. Geraadpleegd op 22 mei 2025 via <https://www.cancer.org/cancer/types/lung-cancer/detection-diagnosis-staging/staging-nsclc.html>.
11. American Thoracic Society. Treatment of Advanced-Stage Non-Small Cell Lung Cancer. 2022. Geraadpleegd op 28 april 2025 via <https://www.thoracic.org/patients/patient-resources/resources/lung-cancer-treatment-non-small-cell-advanced.pdf>.
12. Ten Berge D, Aarts MJ, Groen HJM, et al. A population-based study describing characteristics, survival and the effect of TKI treatment on patients with EGFR mutated stage IV NSCLC in the Netherlands Nationwide Eur J Cancer 2022; 165: 195-204. via 10.1016/j.ejca.2022.01.038.
13. Gijtenbeek RGP, Damhuis RAM, van der Wekken AJ, et al. Overall survival in advanced epidermal growth factor receptor mutated non-small cell lung cancer using different tyrosine kinase inhibitors in The Netherlands: a retrospective, nationwide registry study. Lancet Reg Health Eur 2023; 27: 100592. via 10.1016/j.lanpe.2023.100592.
14. Kanker.nl. Symptomen van longkanker. Geraadpleegd op 28 april 2025 via <https://www.kanker.nl/kankersoorten/longkanker/algemeen/symptomen-van-longkanker>.
15. Integraal kankercentrum Nederland. Locaties van uitzaaicingen. 2025. Geraadpleegd op 28 april 2025 via <https://iknl.nl/palliatieve-zorg/uitgezaaide-kanker/bijlage>.
16. Kanker.nl. Overlevingscijfers van niet-kleincellige longkanker. 2025. Geraadpleegd op 28 april 2025 via <https://www.kanker.nl/kankersoorten/longkanker/algemeen/overlevingscijfers-van-niet-kleincellige-longkanker>.
17. Integraal kankercentrum Nederland. Cijfers over longkanker. Geraadpleegd op 28 april 2025 via <https://iknl.nl/kankersoorten/longkanker/cijfers>.
18. Naidoo J, Antonia S, Wu YL, et al. Brief Report: Durvalumab After Chemoradiotherapy in Unresectable Stage III EGFR-Mutant NSCLC: A Post Hoc Subgroup Analysis From PACIFIC. J Thorac Oncol 2023; 18: 657-63. via 10.1016/j.jtho.2023.02.009.
19. Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, et al. Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med 2017; 377: 1919-29. via 10.1056/NEJMoa1709937.
20. Lu S and Ramalingam SS. Osimertinib after Chemoradiotherapy in Stage III EGFR-Mutated NSCLC. Reply. N Engl J Med 2024; 391: 1555-6. via 10.1056/NEJMc2411471.

21. Integraal kankercentrum Nederland. NKR cijfers. Geraadpleegd op 28 april 2025 via <https://nkr-cijfers.iknl.nl>.
22. Medische oncologie. Osimertinib als adjuvante therapie bij patiënten met een gereseceerd EGFR-gemuteerd niet-kleincellig longcarcinoom. 2021. Geraadpleegd op 11 juni 2025 via <https://medischeoncologie.nl/artikelen/2021/augustus/editie-6/osimertinib-als-adjuvante-therapie-bij-patienten-met-een-gereseceerd-egfr-gemuteerd-niet-kleincellig-longcarcinoom>.
23. Remon J, Soria JC, Peters S, et al. Early and locally advanced non-small-cell lung cancer: an update of the ESMO Clinical Practice Guidelines focusing on diagnosis, staging, systemic and local therapy. *Ann Oncol* 2021; 32: 1637-42. via 10.1016/j.annonc.2021.08.1994.
24. Daly ME, Singh N, Ismaila N, et al. Management of Stage III Non-Small Cell Lung Cancer: ASCO Guideline Rapid Recommendation Update. *J Clin Oncol* 2024; 42: 3058-60. via 10.1200/JCO-24-01324.
25. Network NCC (2025). NCCN Guidelines Non-Small Cell Lung Cancer. Via <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1450>.
26. Zorginstituut Nederland. Beoordeling stand van de wetenschap en praktijk. 2023. Geraadpleegd op via <https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/publicatie/2023/04/11/beoordeling-swp-2023>.
27. Bom N-c. Durvalumab als consolidatietherapie na chemoradiatie bij stadium III NSCLC. 2020 via <https://www.nvmo.org/bom/durvalumab-als-consolidatietherapie-na-chemoradiatie-bij-stadium-iii-nsclc/>
28. Zorginstituut (2023). Nederland. Beoordeling stand van de wetenschap en praktijk 2023. 2024, Via <https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/publicatie/2023/04/11/beoordeling-swp-2023>.
29. Nederlandse Vereniging voor Medische Oncologie (NVMO), commissie BOM;. PASKWIL2023. (2023). Retrieved 24-10-2024, 2024, Via <https://www.nvmo.org/over-de-adviezen/>.
30. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *J Natl Cancer Inst* 1993; 85: 365-76. via 10.1093/jnci/85.5.365.
31. Pickard AS, Neary MP and Cella D. Estimation of minimally important differences in EQ-5D utility and VAS scores in cancer. *Health Qual Life Outcomes* 2007; 5: 70. via 10.1186/1477-7525-5-70.
32. Musoro JZ, Coens C, Sprangers MAG, et al. Minimally important differences for interpreting EORTC QLQ-C30 change scores over time: A synthesis across 21 clinical trials involving nine different cancer types. *Eur J Cancer* 2023; 188: 171-82. via 10.1016/j.ejca.2023.04.027.
33. Lu S, Ahn MJ, Reungwetwattana T, et al. Osimertinib after definitive chemoradiotherapy in unresectable stage III epidermal growth factor receptor-mutated non-small-cell lung cancer: analyses of central nervous system efficacy and distant progression from the phase III LAURA study. *Ann Oncol* 2024; 35: 1116-25. via 10.1016/j.annonc.2024.08.2243.
34. Grigore B CO, Dams F, Federici C, de Groot S, Möllenkamp M, Rabbe S, Shatrov K, Zemplenyi A, Taylor RS. Surrogate Endpoints in Health Technology Assessment: An International Review of Methodological Guidelines. *Pharmacoeconomics* 2020; 38: 1055-70. via doi: 10.1007/s40273-020-00935-1.
35. Imai H, Kaira K, Mori K, et al. Post-progression survival is highly linked to overall survival in patients with non-small-cell lung cancer harboring sensitive EGFR mutations treated with first-line epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitors. *Thorac Cancer* 2019; 10: 2200-8. via 10.1111/1759-7714.13193.



Zorginstituut Nederland

Budgetimpactanalyse van osimertinib (Tagrisso®) bij de behandeling van lokaal gevorderde, niet-resectabele niet-kleincellige longkanker

Voor beoordeling in het kader van de initiële beoordeling van specialistische geneesmiddelen

Definitief | 15 december 2025

Colofon

Zaaknummer	2025009764
Contactpersoon	Mevr. N. Stam, Plaatsvervangend secretaris Wetenschappelijke Adviesraad Commissie Geneesmiddelen (WAR-CG)
Contactgegevens	vragen@zinl.nl 020-7978227
Auteur(s)	Mevr. G. Kirshner
Directie	Onderzoek, Ontwikkeling en Geneesmiddelen Team Geneesmiddelen
Fabrikant	AstraZeneca B.V.

Inhoudsopgave

	Colofon	2
1	Inleiding	4
1.1	Geregistreerde indicatie	4
1.2	Plaats in het behandelalgoritme	4
2	Uitgangspunten	6
2.1	Aantal patiënten	6
2.2	Substitutie	7
2.3	Kosten per patiënt per jaar	7
2.4	Aannames	7
3	Budgetimpact	8
4	Conclusie	9
5	Referenties	10

1 Inleiding

In dit rapport wordt de budgetimpact geraamd van opname van osimertinib (Tagrisso®) voor de behandeling van lokaal gevorderde niet-resectabele niet-kleincellige longkanker in het verzekerde pakket. Uitgangspunten voor deze budgetimpactanalyse (BIA) zijn: de geregistreerde indicatie, het potentiële aantal patiënten dat in aanmerking komt, de apotheekinkoopprijs (AIP), de dosering, de duur van de behandeling en mogelijke substitutie van de huidige behandeling. Er wordt alleen rekening gehouden met geneesmiddelenkosten. Mogelijke extra kosten of besparingen ten laste van het bredere gezondheidsbudget worden dus buiten beschouwing gelaten in de berekeningen.

Er wordt uitgegaan van de patiëntendoelgroep waarvoor Zorginstituut Nederland heeft aangegeven dat de behandeling een therapeutische meerwaarde heeft ten opzichte van de vergelijkende behandeling (zie het farmacotherapeutisch rapport).

1.1 Geregistreerde indicatie

Osimertinib (Tagrisso®) is geregistreerd voor de behandeling van volwassen patiënten met lokaal gevorderde, niet-resectabele niet-kleincellig longkanker (NSCLC) bij wie de tumoren EGFR exon-19-deleties of exon-21 (L858R)-substitutiemutaties vertonen en bij wie er geen ziekteprogressie optrad tijdens of na platinabevattende chemoradiotherapie.^[1]

De registratiehouder vraagt vergoeding aan voor de bovenstaande indicatie. Daarnaast is osimertinib ook geregistreerd voor de volgende indicaties:

- de adjuvante behandeling na volledige tumorresectie bij volwassen patiënten met stadium IB-III A NSCLC met tumoren met epidermale groeifactorreceptor (EGFR) exon-19-deleties of exon-21 (L858R)-substitutiemutaties (reeds vergoed);
- de eerstelijnsbehandeling van volwassen patiënten met lokaal gevorderde of gemetastaseerde NSCLC met activerende EGFR-mutaties (reeds vergoed);
- de behandeling van volwassen patiënten met lokaal gevorderde of gemetastaseerde NSCLC met een EGFR T790M-mutatie (reeds vergoed);
- In combinatie met pemetrexed en platinabevattende chemotherapie voor de eerstelijnsbehandeling van volwassen patiënten met gevorderde NSCLC bij wie de tumoren EGFR exon-19-deleties of exon-21 (L858R)-substitutiemutaties vertonen (nog niet vergoed).

1.2 Plaats in het behandelalgoritme

De behandeling van NSCLC staat beschreven in de richtlijn 'niet kleincellig longcarcinoom' van de Nederlandse Vereniging van Artsen voor Longziekten en Tuberculose (NVALT).^[2] Het hoofdstuk 'Stadium III-NSCLC' is herzien in 2011, dus adviezen zijn mogelijk achterhaald. De standaardbehandeling bij patiënten met een stadium III NSCLC met *performance score* (PS) 0 of 1 is als volgt:

1. Concomitant chemoradiotherapie. Hoewel er volgens de richtlijn geen landelijk consensus bestaat over het chemotherapieschema van voorkeur en het optimale radiotherapie schema, wordt cisplatine bevattende chemotherapie wel meerdere keren benoemd.
2. Adjuvante immunotherapie met durvalumab binnen 6 weken na afronding van concomitant chemoradiotherapie gedurende 12 maanden bij patiënten die geen progressie vertonen bij afronding van chemoradiotherapie.

Echter, bij NSCLC-patiënten met tumoren die een exon(19)del of L858R-activerende EGFR mutatie vertonen is de toegevoegde waarde van immunotherapie onzeker.^[3] Voor deze patiënten met EGFR mutatie bestaat er op dit moment na chemoradiotherapie geen onderhoudsbehandeling en zij worden daarom actief gevolgd. Na progressie (gemetastaseerde setting) wordt het merendeel van de patiënten behandeld met osimertinib.

De registratiehouder en beroepsgroep zien een plek voor osimertinib in plaats van het actief volgen beleid. Bij vergoeding van osimertinib in deze lijn zouden patiënten met exon(19)del of L858R-activerende EGFR mutatie dus osimertinib krijgen als onderhoudsbehandeling na concomitant chemoradiotherapie tot aan progressie.

2 Uitgangspunten

2.1 Aantal patiënten

Volgens gegevens van het Integraal Kankercentrum Nederland (IKNL) bedroeg de incidentie van longkanker in Nederland in 2023 13.855 nieuwe patiënten. Hiervan hebben 9.746 patiënten NSCLC wat neerkomt op 70%. Hiervan zijn 2.171 patiënten (22%) gediagnosticeerd met stadium III NSCLC.^[4] Volgens een studie van Damhuis et al. die data gebruikt van de Nederlandse Kankerregistratie (NKR) ontvangt 46,2% van de patiënten in stadium III chemoradiotherapie.^[5] De beroepsgroep geeft aan dat de overige patiënten om verschillende redenen geen chemoradiotherapie krijgen. Een deel kan curatief geopereerd worden, terwijl anderen onvoldoende fit zijn voor concomitante chemoradiotherapie en daarom sequentiële chemoradiotherapie krijgen. Daarnaast ontvangt een deel alleen radiotherapie en krijgt een deel geen curatieve behandeling, bijvoorbeeld vanwege een te groot bestralingsveld of een te matige algehele conditie.

Om in aanmerking te komen voor behandeling met osimertinib dienen patiënten geen progressie te vertonen tijdens of na chemoradiotherapie. In de studie van Eichkorn et al. had 67,6% van de patiënten geen progressieve ziekte na chemoradiotherapie en komt derhalve in aanmerking voor een onderhoudsbehandeling.^[6]

In Nederland ligt de incidentie van een EGFR-positief NSCLC rond de 8,6%.^[7] Dit betekent dat ongeveer 59 patiënten in 2022 aanmerking zouden komen voor een onderhoudsbehandeling met osimertinib.

Om rekening te houden met groei in incidentie van NSCLC is een groeipercentage berekend over de jaren van 2018-2023 om het aantal patiënten dat in aanmerking komt in jaar 1 t/m 3 te berekenen. Dit komt neer op een groeipercentage van 0,66% per jaar.

Marktpenetratie

De registratiehouder heeft de inschatting van de marktpenetratie gebaseerd op de pakketbeoordeling van het Zorginstituut voor osimertinib als adjuvante behandeling bij resectabel EGFR-gemuteerd NSCLC.^[8] In beide gevallen betreft het een adjuvante behandeling die ingezet kan worden in plaats van een actief volgen beleid. Het Zorginstituut kan zich daarom vinden in de marktpenetratiecijfers van 75%, 88% en 100% in respectievelijk jaar 1, 2 en 3. Deze cijfers zullen ook gevalideerd worden bij de beroepsgroep.

Het geschatte aantal patiënten dat behandeld zal worden met osimertinib staat weergegeven in tabel 1.

Tabel 1: Geschatte aantal patiënten dat in aanmerking komt voor behandeling met osimertinib

	Jaar 1	Jaar 2	Jaar 3
Aantal patiënten met NSCLC stadium III Hierbij is een jaarlijks groeipercentage van 0,66% aangenomen	2212	2225	2239
Aantal patiënten dat chemoradiotherapie ontvangt (46,2%)	1022	1028	1034
Aantal patiënten zonder progressie tijdens/na chemoradiotherapie (67,6%)	691	695	699
Aantal patiënten met een EGFR-mutatie en in aanmerking komt voor osimertinib (8,6%)	59	60	60
Marktpenetratie	75%	88%	100%

Totale aantal patiënten dat behandeld zal worden met osimertinib	45	48	60
---	-----------	-----------	-----------

Indicatieverbreding/off-label gebruik

Osimertinib wordt op dit moment onderzocht in de NeoADAURA studie (NCT04351555) als neo-adjuvante behandeling voor patiënten met resectabele EGFR-gemuteerd (EGFRm) NSCLC.

Het risico op off-label gebruik van osimertinib in de voorliggende indicatie lijkt klein, gezien patiënten eerst getest dienen te worden op EGFR-mutaties. Wanneer patiënten geen EGFR-mutaties hebben, kunnen zij met durvalumab behandeld worden.

2.2 Substitutie

Patiënten met lokaal gevorderde, niet-resectabele NSCLC met EGFR mutaties en die geen progressie vertonen tijdens of na chemoradiotherapie worden in de huidige praktijk actief gevolgd om eventuele ziekteprogressie te monitoren. Zij ontvangen dus geen behandeling tot aan progressie. Eventuele substitutie van behandelingen in latere lijnen neemt het Zorginstituut in principe niet mee in een budgetimpactanalyse.

2.3 Kosten per patiënt per jaar

De apotheekinkoopprijs (AIP) van osimertinib is gebaseerd op de taxe van augustus 2025 en bedraagt € 5642,50 voor een verpakking van 30 tabletten van 80 mg.^[9] Dit komt neer op € 188,08 per tablet.

De aanbevolen dosering is eenmaal daags 80 mg osimertinib. De gemiddelde behandelduur van osimertinib in de LAURA studie is niet bekend. Daarom wordt de mediane behandelduur uit de LAURA studie aangehouden, die bedroeg 39,7 maanden en beslaat dus de gehele analysetermijn van de BIA.^[10] Er wordt aangenomen dat patiënten gemiddeld halverwege het jaar beginnen met de behandeling en er wordt 100% therapietrouw aangenomen. De kosten per patiënt per jaar worden weergegeven in tabel 2.

Tabel 2: Kosten per patiënt van osimertinib

	osimertinib
Kosten per verpakking 30 stuks (A.I.P.)	5.642,50
Kosten per tablet	188,08
Dagelijkse dosering	80mg
Aantal tabletten /dag	1
Totale kosten per jaar	€ 68.650,42

Er wordt in deze BIA geen rekening gehouden met het eigen risico en/of eigen bijdragen.

2.4 Aannames

De berekeningen zijn gebaseerd op de volgende aannames:

- 46,2% van de patiënten in stadium III NSCLC ontvangt chemoradiotherapie.
- 67,7% vertoont geen progressie tijdens of na chemoradiotherapie.
- 8,6% van de patiënten heeft een EGFR mutatie.
- De incidentie van NSCLC neemt met 0,66% per jaar toe.
- De marktpenetratie is 75%, 88% en 100% in respectievelijk jaar 1, 2 en 3.
- De gemiddelde behandelduur met osimertinib is 39,7 maanden.
- Nieuwe patiënten starten gemiddeld halverwege het jaar.
- Therapietrouw is 100%.

3 Budgetimpact

In tabel 3 staat een overzicht van het macrokostenbeslag en de totale budgetimpact wanneer osimertinib aan het bestaande behandelarsenaal wordt toegevoegd voor de behandeling van volwassen patiënten met lokaal gevorderde, niet-resectabele NSCLC bij wie de tumoren EGFR exon-19-deleties of exon-21 (L858R)-substitutiemutaties vertonen en bij wie er geen ziekteprogressie optrad tijdens of na platinabevattende chemoradiotherapie.

Omdat er geen substituerende behandeling in de betreffende behandelijn is, is de budgetimpact gelijk aan het macrokostenbeslag. Wel zou er een verschuiving van kosten plaats kunnen vinden omdat de behandeling met osimertinib naar voren schuift in het behandelalgoritme. De grootte van de verschuiving is echter onbekend, mede doordat patiënten in de gemetastaseerde setting nogmaals met osimertinib behandeld zouden kunnen worden.^[10]

In de tabel zijn alleen de geneesmiddelenkosten meegenomen. Mogelijke extra kosten of besparingen daarbuiten zijn hierbij buiten beschouwing gelaten.

Tabel 3: Macrokostenbeslag van osimertinib

	Jaar 1	Jaar 2	Jaar 3
Aantal nieuwe patiënten	45	48	60
Totale kosten osimertinib nieuwe patiënten	€ 1.544.634	€ 1.647.610	€ 2.059.513
Aantal continuerende patiënten	0	45	93
Totale kosten osimertinib continuerende patiënten	€ -	€ 3.089.269	€ 6.384.489
Macrokostenbeslag	€ 1.544.634	€ 4.736.879	€ 8.444.001

4 Conclusie

Naar verwachting zullen er 60 nieuwe patiënten en 93 continuerende patiënten met NSCLC met EGFR mutatie gebruik gaan maken van osimertinib in jaar 3. Dit komt dus neer op 153 patiënten in totaal in jaar 3. De kosten per patiënt per jaar bedragen € 68.650. Omdat het huidige behandelbeleid het actief volgen is van patiënten vindt er geen substitutie plaats.

In jaar 3 bedraagt het macrokostenbeslag van osimertinib € 8,4 miljoen. De budgetimpact is gelijk aan het macrokostenbeslag. In de praktijk is de budgetimpact mogelijk lager dan het macrokostenbeslag. Osimertinib wordt namelijk al vergoed voor patiënten in de gemetastaseerde setting. Bij vergoeding van osimertinib in de voorliggende indicatie, kunnen patiënten in de lokaal gevorderde setting osimertinib krijgen als onderhoudsbehandeling na chemoradiotherapie. Er vindt dan een gedeeltelijke verschuiving van kosten plaats, omdat het gebruik van osimertinib naar voren schuift in het behandelalgoritme. De grootte van deze verschuiving is echter onbekend, en is daarom niet meegenomen in deze budgetimpactanalyse. Hierbij moet ook worden opgemerkt dat er een financieel arrangement is afgesloten voor osimertinib in de gemetastaseerde setting en de daadwerkelijke kosten dus lager liggen dan de lijstprijs.

De inhoudelijke bespreking is afgerond in de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) vergadering van 15 december 2025.

5 Referenties

1. SmPC - Tagrisso. via https://www.ema.europa.eu/nl/documents/product-information/tagrisso-epar-product-information_nl.pdf.
2. Federatie Medisch Specialisten; Nederlandse Vereniging van Artsen voor Longziekten en Tuberculose. Richtlijn Niet kleincellig longcarcinoom. 2024. Geraadpleegd op 25 maart 2025 via https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/niet_kleincellig_longcarcinoom/startpagina_-_niet_kleincellig_longcarcinoom.html.
3. Naidoo J, Antonia S, Wu YL, et al. Brief Report: Durvalumab After Chemoradiotherapy in Unresectable Stage III EGFR-Mutant NSCLC: A Post Hoc Subgroup Analysis From PACIFIC. *J Thorac Oncol* 2023; 18: 657-63. via 10.1016/j.jtho.2023.02.009.
4. Nederlandse Kankerregistratie. Incidentie per jaar. 2025, from https://nkr-cijfers.iknl.nl/viewer/incidentie-per-jaar?language=nl_NL&viewerId=37bbe26d-252f-46d5-9495-ab13b5f098e6.
5. Damhuis R, Bahce I and Senan S. Association Between PD-L1 Score and the Outcomes of Consolidation Durvalumab in a Large Nationwide Series of Patients With Stage III NSCLC Treated With Chemoradiotherapy. *Clinical Lung Cancer* 2024; 25: 683-9.
6. Eichkorn T, Bozorgmehr F, Regnery S, et al. Consolidation immunotherapy after platinum-based Chemoradiotherapy in patients with Unresectable stage III non-small cell lung cancer—cross-sectional study of eligibility and administration rates. *Frontiers in oncology* 2020; 10: 586449.
7. Koopman B, Cajiao Garcia BN, Kuijpers CC, et al. A nationwide study on the impact of routine testing for EGFR mutations in advanced NSCLC reveals distinct survival patterns based on EGFR mutation subclasses. *Cancers* 2021; 13: 3641.
8. Pakketadvies osimertinib (Tagrisso®) bij niet-kleincellige longkanker (NSCLC): Zorginstituut Nederland. 2021.
9. KNMP. G-standaard: Z-index
10. Lu S, Kato T, Dong X, et al. Osimertinib after chemoradiotherapy in stage III EGFR-mutated NSCLC. *New England Journal of Medicine* 2024; 391: 585-97.



Zorginstituut Nederland

Farmaco-economisch rapport voor osimertinib (Tagrisso®) bij de behandeling van lokaal gevorderde, niet-resectabele niet-kleincellige longkanker

Onderdeel van de initiële beoordeling van specialistische geneesmiddelen

Definitief | 15 december 2025

Colofon

Zaaknummer	2025009764
Contactgegevens	Mevr. N. Stam, Plaatsvervangend secretaris Wetenschappelijke Adviesraad Commissie Geneesmiddelen (WAR-CG) vragen@zinl.nl 020-7978227
Auteur(s)	Mevr. G. Kirshner Mevr. L.M. Huis in 't Veld
Afdeling	Directie Onderzoek, Ontwikkeling en Geneesmiddelen Team Geneesmiddelen
Registratiehouder	AstraZeneca

De minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport heeft Zorginstituut Nederland verzocht een inhoudelijke toetsing uit te voeren van osimertinib (Tagrisso®) bij de behandeling van lokaal gevorderde niet-resectabele niet-kleincellige longkanker in het kader van de pakketbeoordeling van specialistische geneesmiddelen. Onderdeel van deze toetsing is de onderbouwing en schatting van de kosteneffectiviteit van de nieuwe behandeling. Op basis van de analyses die door de registratiehouder zijn uitgevoerd en aangeleverd stelt het Zorginstituut een farmaco-economisch rapport vast.

Het bepalen van de kosteneffectiviteit van een behandeling houdt in dat het Zorginstituut zowel de kosten als de effecten van twee behandelingen met elkaar vergelijkt. Doel ervan is dat duidelijk wordt hoeveel het verschil in effect (de meerwaarde) ons als samenleving nu eigenlijk extra kost. Er zijn voorschriften over welke kosten en effecten wel of niet worden meegenomen in deze berekening. Uitgangspunt daarbij is om altijd het perspectief vanuit de maatschappij te bezien. Aan de kostenkant gaat het bijvoorbeeld om aanschafkosten van het geneesmiddel, kosten van ziekenhuisopname, kosten van zorg bij complicaties, maar ook om financiële winst bijvoorbeeld in de vorm van minder arbeidsverzuim. Aan de effectenkant wordt zowel het effect op de overleving als het effect op de kwaliteit van leven meegenomen. Dit drukt men uit in de zogenaamde QALY (*quality adjusted life year*): een levensjaar gecorrigeerd voor de kwaliteit van leven. De totale extra kosten worden vervolgens gedeeld door het aantal extra QALY's, met de kosten per gewonnen QALY als resultaat.

Per september 2025 hebben de farmaco-economische rapporten van het Zorginstituut een andere lay-out dan u van ons gewend bent. Het hoofdrapport omvat nu uitsluitend een samenvatting. Daarnaast zijn er twee bijlages toegevoegd:

- Bijlage A: hierin vindt u een korte samenvatting van de methoden en resultaten van de analyse van de registratiehouder
- Bijlage B: hierin vindt u een opsomming van de discussiepunten ten aanzien van de analyse van de registratiehouder. Deze discussiepunten zijn ingedeeld in verschillende categorieën (bv. PICOTS en modelstructuur) en ook wordt er aangegeven of het een belangrijk (major) of minder belangrijk (minor) discussiepunt betreft.

Te beoordelen behandeling en bijbehorende indicatie

Osimertinib (Tagrisso®) is geregistreerd voor de behandeling van volwassen patiënten met lokaal gevorderde, niet-resectabele niet-kleincellige longkanker (NSCLC) bij wie de tumoren EGFR exon-19-deleties of exon-21 (L858R)-substitutiemutaties vertonen en bij wie er geen ziekteprogressie optrad tijdens of na platinabevattende chemoradiotherapie.^[1]

De registratiehouder vraagt vergoeding aan voor deze indicatie.

Zorginstituut Nederland heeft na advisering door de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) geconcludeerd dat behandeling met osimertinib (Tagrisso®) een meerwaarde heeft ten opzichte van de standaardbehandeling bij de bovengenoemde geregistreerde indicatie (zie farmacotherapeutisch rapport paragraaf 4.2).

Referentiewaarde

Het Zorginstituut gebruikt een referentiewaarde om te bepalen of een geneesmiddel kosteneffectief is. De referentiewaarde bepaalt het maximale bedrag dat we als samenleving per extra QALY willen uitgeven. Bij patiënten met lokaal gevorderde, niet-resectabele NSCLC bij wie de tumoren EGFR exon-19-deleties of exon-21 (L858R)-substitutiemutatie vertonen, is een referentiewaarde van € 80.000 per gewonnen QALY vastgesteld. Het Zorginstituut bepaalt de referentiewaarde door te kijken naar hoeveel gezondheid iemand verliest door een ziekte. Dit wordt de ziektelast genoemd.

De ziektelast wordt berekend met de *proportional shortfall* methode. Om dit te kunnen berekenen wordt ook de *absolute shortfall* in kaart gebracht. Voor lokaal gevorderde, niet-resectabele NSCLC bedraagt de *proportional shortfall* 0,75 en de *absolute shortfall* 11,85 QALYs.

Vergelijkende behandeling

In de kosteneffectiviteitsanalyse is osimertinib vergeleken met actief volgen (placebo), wat de standaardbehandeling in Nederland betreft. De meeste patiënten worden in de praktijk na progressie alsnog behandeld met osimertinib.

Kosteneffectiviteitsanalyse

De registratiehouder heeft een kosteneffectiviteitsanalyse uitgevoerd waarbij gebruik is gemaakt van een semi-Markov model. De belangrijkste klinische studie die geldt als input voor het model is de LAURA studie. Dit is een gerandomiseerde, fase-3 studie waarin osimertinib direct is vergeleken met actief volgen bij patiënten met lokaal gevorderde, niet-resectabele NSCLC. De studieresultaten (data cut-off 1: 5 januari 2024) zijn gemeten over een mediane follow-up duur van 29 maanden en zijn geëxtrapoleerd naar een tijdsperiode van 34 jaar (levenslange tijdshorizon).

In het model zijn kosten binnen de gezondheidszorg, patiënt- en familiekosten, en kosten in andere sectoren meegenomen.

Resultaten van de kosteneffectiviteitsanalyse zoals gerapporteerd door de registratiehouder

De registratiehouder rapporteert de volgende resultaten:

Categorie [BI]	Osimertinib	Actief volgen (placebo)	Incrementeel
LYs	6,44 [6,4 ; 6,49]	4,45 [4,4 ; 4,51]	1,99 [1,91 ; 2,07]
QALYs	5,72 [5,68 ; 5,76]	3,78 [3,73 ; 3,83]	1,93 [1,87 ; 2,00]
Totale kosten	€447.807 [€ 445.780 ; € 449.834]	€308.584 [€ 305.345 ; € 311.823]	€139.223 [€ 135.402 ; € 143.044]
Kosten per QALY (ICER)			€71.957
NMB			€15.562

Afkortingen: BI = betrouwbaarheidsinterval; LYs = Life Years; QALY= Quality Adjusted Life Years; NMB = Net Monetary Benefit

De winst in QALYs wordt met name gedreven door progressievrije overleving in de osimertinib arm. De incrementele kosten worden met name gedreven door de kosten van osimertinib.

Discussie

Het Zorginstituut heeft de kosteneffectiviteitsanalyse van de registratiehouder zorgvuldig beoordeeld en hierbij verschillende sterke punten en kritiepunten geïdentificeerd. De belangrijkste discussiepunten zijn hieronder beschreven.

- Osimertinib heeft een progressievrij overlevingsvoordeel (PFS) van 33,5 maanden ten opzichte van actief volgen beleid. Er is dus een aanzienlijk effect op PFS aangetoond in de studie. De PFS-data voor de placebo arm is erg matuur, waardoor er weinig onzekerheid lijkt te zijn rondom het schatten van de progressievrije overleving in de placebo arm in het model.
- Het Zorginstituut is tevreden met de gekozen modelinput betreffende de kosten welke gebaseerd zijn op relevante eerdere pakketbeoordelingen van het Zorginstituut. Het Zorginstituut heeft daarom voldoende vertrouwen in deze modelinput.
- Het Zorginstituut is van mening dat de LAURA studie gebruikt kan worden voor het schatten van PFS en OS, ook al lijken er in de studie meer patiënten door- of herbehandeld te worden met osimertinib na progressie dan wat er in de Nederlandse praktijk wordt verwacht. De

- registratiehouder heeft namelijk met een analyse laten zien dat het effect vergelijkbaar zal zijn tussen een situatie waarin weinig patiënten door- of herbehandeld zullen worden en een situatie waarin dit wel gebeurt zoals in de LAURA studie.
- Het Zorginstituut vindt de gemodelleerde langetermijnoverleving zeer overschat en niet goed aansluiten op de studiedata. In de klinische studie zijn er nog weinig patiënten overleden, zowel in de osimertinib arm als in de controle arm. Het Zorginstituut vindt dat de geschatte overleving op lange termijn van de osimertinib arm niet onderbouwd kan worden met de huidige data uit de klinische studie. De overlevingscurves uit de klinische studie lopen na 50 maanden naar elkaar toe, terwijl de gemodelleerde overlevingscurves uit elkaar lopen. Met het kiezen van andere extrapolaties in het model wordt dit probleem minder maar niet opgelost. De winst in overleving die na de studieduur wordt voorspeld door het model wordt dus structureel overschat. Volgens het Zorginstituut zorgt de huidige aanpak van de registratiehouder voor een onderschatting van de ICER.
 - Vanwege onzekerheid van het effect op algehele overleving heeft het Zorginstituut twee conservatieve scenario's gevraagd met betrekking tot gemodelleerde OS winst. De registratiehouder heeft aangegeven deze niet op correcte manier te kunnen verwerken in het model vanwege de structuur van het model. Het Zorginstituut is het niet eens met de argumentatie en is van mening dat de registratiehouder dit op een andere manier had kunnen doen.
 - Het Zorginstituut is van oordeel dat het niet benutten van de meest recente en meer mature data een tekortkoming is, ondanks de door de registratiehouder beschreven methodologische beperkingen. Met het gebruik van data uit een eerdere data cut-off blijkt het model niet in staat om het verloop van de OS-curves zoals waargenomen in de meest recente data cut-off adequaat te reproduceren. Een andere modelstructuur had mogelijk beter aangesloten bij de beschikbare studiedata en het gebruik van de meest recente gegevens mogelijk gemaakt.
 - Er bestaat onzekerheid rondom de behandelduur van osimertinib. Een maximale behandelduur is niet vastgesteld; aanbevolen wordt om de behandeling voort te zetten tot aan progressie. De data uit de LAURA studie laten ook zien dat de behandelduur en progressievrije overleving gelijk lopen aan elkaar. De registratiehouder heeft er echter voor gekozen om de behandelduur korter te schatten dan de progressievrije overleving om rekening te houden met stakeholders. Echter komt dit niet overeen met de huidige data. Hierdoor worden er te lage kosten voor osimertinib als eerstelijnsbehandeling meegenomen en de ICER onderschat.
 - Het Zorginstituut constateert onzekerheid in de modellering van de kosten voor vervolgbehandeling, in zowel de osimertinib arm als de placebo arm, die op verschillende manieren doorwerkt op de ICER:
 - o In het model zijn kosten voor doorbehandeling met osimertinib na progressie of herbehandeld worden met osimertinib als vervolgbehandeling meegenomen: in de osimertinib arm ontvangt 40,5% van de patiënten een vervolgbehandeling met osimertinib, gebaseerd op de LAURA studie, met een behandelduur van 13,8 maanden, gebaseerd op de AURA3 studie. Dit percentage zal in de Nederlandse praktijk echter een stuk lager liggen volgens klinische experts die dit hebben aangegeven bij expertraadpleging door de registratiehouder en consultatie aan het Zorginstituut. De registratiehouder heeft echter wel de kosten meegenomen voor het aandeel dat een vervolgbehandeling kreeg in de studie, wat kan resulteren in een overschatting van de ICER.
 - o De kosten voor vervolgbehandeling met osimertinib in de placebo arm zijn te hoog ingeschat. De registratiehouder gaat uit van een gemiddelde behandelduur van 34,9 maanden, gebaseerd op de FLAURA2 studie en de aanname dat 40,5% van de patiënten na twee keer progressie opnieuw met osimertinib wordt behandeld voor gemiddeld 13,8 maanden lang. Volgens klinische experts ligt het aandeel herbehandelde patiënten in de praktijk dus aanzienlijk lager. Daarnaast lijkt een behandelduur van 13,8 maanden bij herbehandeling onwaarschijnlijk gezien de slechtere conditie van deze patiënten na twee keer progressie. Daarnaast is in de analyse van de registratiehouder de postprogressie overleving in de placebo arm eveneens circa 35 maanden. Doordat de kosten voor vervolgbehandeling als eenmalige som per patiënt worden toegerekend, wordt uitgegaan van volledige

behandelduur voor alle patiënten tot aan overlijden, terwijl dit in de praktijk zeer onwaarschijnlijk is. Dit leidt tot een overschatting van de vervolghandelingskosten en daarmee tot een onderschatting van de ICER.

- De behandelkosten van osimertinib in de tweede lijn liggen in de praktijk waarschijnlijk lager dan de lijstprijs die nu gehanteerd wordt. In 2020 adviseerde het Zorginstituut een prijskorting van 35% voor osimertinib bij lokaal gevorderd of gemetastaseerd NSCLC (FLAURA studie). Het toepassen van deze prijskorting resulteert in een aanzienlijke stijging van de ICER € 97.586 (36%).
- De puntschatters van de effecten en kosten van de probabilistische analyse laten bij het gebruik van andere extrapolaties grote afwijkingen zien ten opzichte van de deterministische puntschatters. Dit bemoeilijkt de interpretatie van de kosteneffectiviteitsresultaten en laat zien dat er onzekerheid is over de robuustheid en betrouwbaarheid van de geschatte ICER.

Weging en oordeel van het Zorginstituut

Het Zorginstituut concludeert dat de kosteneffectiviteitsanalyse van onvoldoende kwaliteit is en dat de resultaten niet bruikbaar zijn voor besluitvorming.

Hoewel het Zorginstituut er vertrouwen in heeft dat de inzet van osimertinib na chemoradiotherapie ervoor zorgt dat patiënten langer progressievrij zijn, bestaat er veel onzekerheid over de grootte van het effect op de overleving. De data uit de klinische studie zijn namelijk nog zeer immatuur en daardoor onzeker. Hierdoor moeten er in het model grote aannames gemaakt worden over de effecten op lange termijn. Op dit moment vindt het Zorginstituut deze aannames veel te optimistisch en sluit het niet aan bij de huidige studiedata. Hier komt nog bij dat de analyse niet gebaseerd is op de meest actuele gegevens uit de klinische studie. Deze kunnen vanwege de gekozen modelstructuur door de registratiehouder niet in het model verwerkt worden. Dit is een grote tekortkoming van de analyse. Juist wanneer er nog weinig gegevens bekend zijn, is het essentieel om dan in ieder geval zoveel mogelijk data mee te nemen. Tot slot zijn de kosten en duur van vervolghandelingen niet goed verwerkt in het model. Dit alles zorgt ervoor dat het Zorginstituut geen vertrouwen heeft in de uitgevoerde kosteneffectiviteitsanalyse. Ook kan het Zorginstituut geen eigen aanpassingen doorvoeren omdat het model in de basis ongeschikt lijkt om de huidige studieresultaten na te bootsen. Het Zorginstituut kan geen inschatting geven van de ICER, en concludeert dat de analyse onbruikbaar is voor besluitvorming.

Eindconclusie

Het Zorginstituut concludeert dat de kosteneffectiviteitsanalyse van onvoldoende kwaliteit is en dat de resultaten niet bruikbaar zijn voor besluitvorming.

De inhoudelijke bespreking is afgerond in de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) vergadering van 15 december 2026.

Bijlage A: Methodiek en resultaten zoals beschreven door de registratiehouder

Methodiek

1. PICOTS

In tabel 1 staat de PICOTS beschreven.

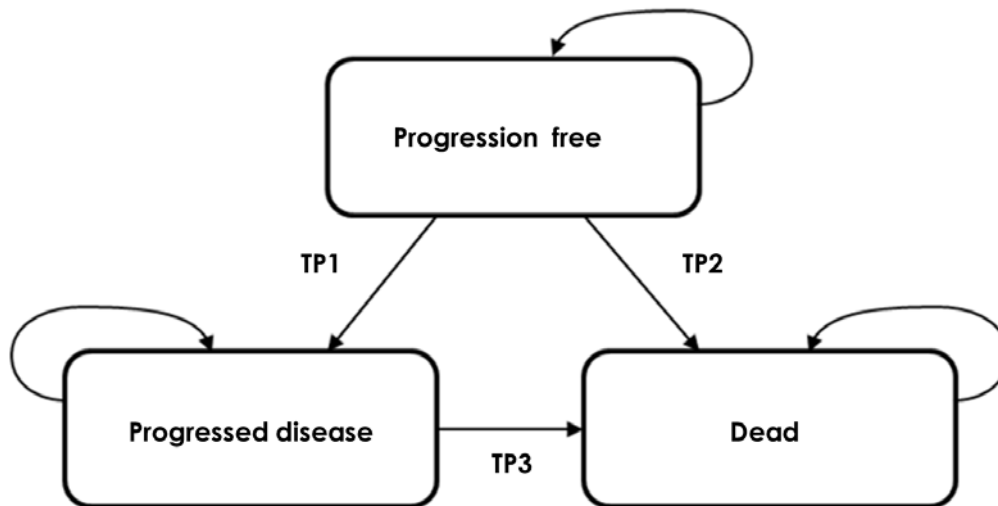
Tabel 1: PICOTS van de kosteneffectiviteitsanalyse.

Patiëntenpopulatie	Patiënten met lokaal gevorderde, niet-resectabele (stadium III) NSCLC bij wie de tumoren EGFR ex19del of L858R-substitutiemutaties vertonen en bij wie er geen ziekteprogressie optrad tijdens of na de platinabevattende chemoradiotherapie.
Interventie	Osimertinib
Vergelijkende behandeling	Actief volgen (placebo)
Uitkomsten	Progressievrije overleving Algehele overleving Kwaliteit van leven Veiligheid
Tijd	Levenslang
Setting	Osimertinib wordt in de thuissetting toegediend omdat het om een oraal geneesmiddel gaat.

De gemiddelde leeftijd van patiënten in de LAURA studie is 61,4 jaar. In het model is de startleeftijd 66 jaar, gebaseerd op de Nederlandse patiëntpopulatie met stadium III NSCLC uit de studie van Dieleman et al.^[2]. 83% van de patiënten in de studie is van Aziatische afkomst.

2. Modelstructuur

Er is gebruik gemaakt van een semi-Markov state-transition model, bestaande uit de volgende gezondheidstoestanden: progressievrij (PF), post-progressie (PD) en overlijden, met een cyclusduur van 30 dagen. Moment van start in het model is wanneer patiënten gelijktijdige of sequentiële chemoradiatie hebben afgerond. In figuur 1 is de modelstructuur weergegeven.



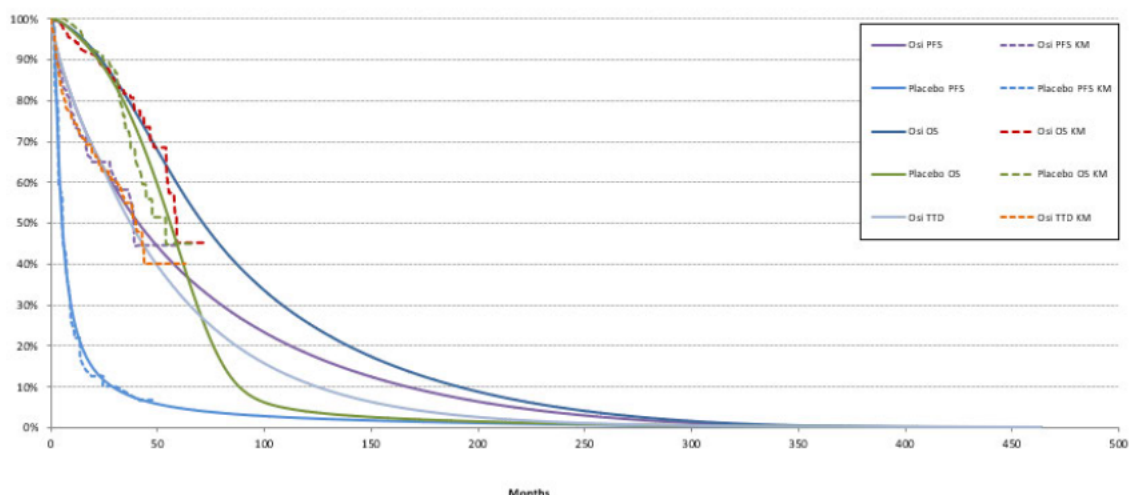
Figuur 1: Modelstructuur
Afkortingen: TP = transitiekans

3. Verdeling van patiënten over gezondheidstoestanden

Voor het bepalen van de transitiekansen in het model zijn data gebruikt uit de LAURA studie (data cut-off 1: 5 januari 2024).^[3] LAURA is een internationale, multicenter, dubbelblinde, gerandomiseerde, placebogecontroleerde fase III-studie die de werkzaamheid en veiligheid van osimertinib onderzoekt in vergelijking met actief volgen bij patiënten met lokaal gevorderde niet-resectabele (stadium III) NSCLC bij wie de tumoren EGFR ex19del of L858R-substitutiemutaties vertonen en bij wie er geen ziekteprogressie optrad tijdens of na platinabevattende chemoradiotherapie (CRT). In de gerandomiseerde periode van LAURA werden 216 patiënten gerandomiseerd in een verhouding van 2:1 in een behandelgroep die osimertinib ontving en een controlegroep die een placebo kreeg (hierna placebo arm).

De transitiekansen tussen de gezondheidstoestanden zijn afgeleid uit verschillende overlevingsuitkomsten. De transitiekans van progressievrij naar post-progressie is gebaseerd op tijd-tot-progressie (TTP) data. Omdat de progressievrije overleving (PFS) zowel progressie als overlijden omvat, is de transitiekans van progressievrij naar overlijden berekend als het verschil tussen PFS en TTP. Ten slotte is de transitiekans van post-progressie naar overlijden gebaseerd op post-progressie overleving (PPS) data.

In figuur 2 zijn de gemodelleerde PFS en OS curves voor beide armen weergegeven. Dit zijn de extrapolaties die de registratiehouder heeft gekozen in de base case. De PFS KM en tijd tot stoppen met behandeling (TTD) KM curves zijn afkomstig uit data cut-off 1 (5 januari 2024). De OS KM curves zijn afkomstig uit de meest recente data cut-off 2 (29 november 2024). Patiënten in de osimertinib arm verblijven langer in de PFS gezondheidstoestand dan patiënten in de placebo arm. Patiënten in de placebo arm verblijven langer in de post-progressie gezondheidstoestand dan patiënten in de osimertinib arm. OS is geen onafhankelijke inputparameter in het model maar volgt uit de combinatie van PFS (welke patiënten zijn progressievrij) en PPS (hoe lang leven patiënten na progressie). Daarnaast geeft de TTD curve de gemodelleerde behandelduur met osimertinib weer.



Figuur 2: gemodelleerde en KM PFS en OS curves

Afkortingen: Osi = osimertinib, TTD = tijd tot discontinueren van behandeling

Voetnoot: PFS KM en TTD KM afkomstig uit DCO1, OS KM afkomstig uit DCO2

4. Utiliteiten

Voor het bepalen van de utiliteiten van de gezondheidstoestanden heeft de registratiehouder de LAURA studie als uitgangspunt genomen (tabel 2). In deze studie is gebruik gemaakt van de EQ-5D-5L vragenlijst. De vragenlijst werd afgenomen bij start van de studie, op week 4, week 8 en daarna elke 8 weken. Daarnaast werd data verzameld bij stoppen van de behandeling en tijdens de follow-up na progressie. Uit een analyse van deze data bleek dat alleen de gezondheidstoestand (progressie vs. progressievrij) een effect had op kwaliteit van leven, zie tabel 2. Het Nederlandse tarief is toegepast. In een scenario zijn de utiliteiten gebaseerd op de PACIFIC studie. Dit betreft de klinische studie van durvalumab voor de indicatie lokaal gevorderd niet resectabel NSCLC, welke ook beoordeeld is door het Zorginstituut.^[4]

Tabel 2: Overzicht van de in het model gebruikte utiliteiten.

Gezondheidstoestand	Utiliteit	Standaard error	95% BI	Bron
Base case				
Progressievrij	0,902	0,008	0,887-0,918	LAURA studie ^[3]
Post-progressie	0,830	0,020	0,791-0,870	
Scenario				
Progressievrij	0,831	0,006	(0,819-0,843)	PACIFIC studie ^[4]
Post-progressie	0,802	0,007	(0,787-0,816)	

De registratiehouder heeft disutiliteiten toegepast in de base case voor bijwerkingen die bij meer dan 1% van de patiënten in beide armen voorkwamen.

Gegevens over disutiliteiten zijn verkregen uit literatuur over de betreffende of soortgelijke bijwerkingen en eerdere pakketadviezen van het Zorginstituut. De incidentie van bijwerkingen is gebaseerd op de LAURA studie. In een scenario heeft de registratiehouder geen disutiliteiten meegenomen.

5. Kosten

De kosten zijn berekend conform de richtlijn voor economische evaluaties. Voor het model zijn met name relevant: de kosten van osimertinib, de kosten van vervolgbehandelingen, kosten gerelateerd aan zorggebruik, kosten in gewonnen levensjaren en mantelzorgkosten.

Om de totale kosten van osimertinib te bepalen, heeft de registratiehouder de behandelduur geschat op basis van tijd tot discontinuëren van behandeling (TTD) data. Dit is de periode vanaf de start van de studie tot het moment dat de patiënt stopt met de behandeling of overlijdt. Er is geen maximale of optimale behandelduur van osimertinib vastgesteld.

79% van de patiënten in de osimertinib arm ontving een (of meerdere) vervolgbehandeling(en). Patiënten die oorspronkelijk aan de osimertinib arm waren toegewezen, konden de behandeling met osimertinib na progressie voortzetten indien hun behandelend arts van mening was dat zij nog steeds klinisch voordeel ondervonden. Daarnaast is ook herbehandeling met osimertinib mogelijk. Door- en herbehandeling werd aangemerkt als vervolgbehandeling in zowel de studie als het economisch model. In de studie ontving 41% van de patiënten osimertinib na progressie. Daarnaast bestond het overgrote deel van vervolgbehandelingen uit radiotherapie en chemotherapie. Een klein aantal patiënten ontving monoklonale antilichamen. De behandelduur van osimertinib als vervolgbehandeling (gemetastaseerde setting) in de osimertinib arm is gebaseerd op data uit de AURA3 studie en bedraagt 13,8 maanden. Hierin hebben patiënten met lokaal gevorderd of gemetastaseerd NSCLC met EGFR mutaties voorafgaand aan behandeling met osimertinib progressie doorgemaakt op een EGFR-tyrosinekinaseremmer.

Na progressie konden patiënten in de placebo arm ook overstappen op een vervolgbehandeling. 92% van de patiënten ontving een (of meerdere) vervolgbehandeling(en), waarvan 93% osimertinib als vervolgbehandeling ontving. Andere mogelijke vervolgbehandelingen waren chemotherapie, radiotherapie, proteïnekinaseremmers of monoklonale antilichamen. In de placebo arm is de behandelduur van osimertinib vervolgbehandeling gebaseerd op de FLAURA2 studie en de AURA3 studie. In de FLAURA2 studie ontvingen patiënten met gemetastaseerde NSCLC, die nog niet met systemische therapie daarvoor zijn behandeld, osimertinib. Deze gemiddelde behandelduur betreft alleen de eerste vervolgbehandeling met osimertinib. Om ook rekening te houden met herbehandeling van osimertinib in de placebo arm, is de behandelduur uit de AURA3 toegevoegd, gewogen naar het percentage patiënten in de LAURA studie dat in de osimertinib arm door-of herbehandeld werd met osimertinib. De totale behandelduur van osimertinib in de placebo arm komt uit op 34,9 maanden.

6. Validatie

De modelstructuur komt overeen met eerdere modellen binnen dit ziektegebied die het Zorginstituut beoordeeld heeft. De inputgegevens aangaande de extrapolaties, vervolgbehandelingen, productiviteitsverliezen en mantelzorg zijn gevalideerd met 3 Nederlandse klinische experts en 2 gezondheidseconomische experts middels de Delphi methode. Daarnaast is de gemodelleerde OS gevalideerd met de OS data van de meest recente data cut-off (10 maanden extra follow-up) uit de LAURA studie. De FLAURA en FLAURA2 studie zijn gebruikt voor het valideren van de OS en behandelduur van vervolgbehandeling met osimertinib voor de placebo arm. Een externe partij heeft gecontroleerd of de berekeningen in het model correct zijn.

7. Onzekerheidsanalyses

De registratiehouder heeft een deterministische gevoeligheidsanalyse, een probabilistische analyse, scenario's die verplicht zijn volgens de richtlijn voor economische evaluaties en een *value of information* (VoI) analyse uitgevoerd. Daarnaast heeft de registratiehouder verschillende scenarioanalyses uitgevoerd. Het Zorginstituut acht de volgende scenarioanalyses die de registratiehouder heeft uitgevoerd relevant:

- Er zijn verschillende modellen gebruikt om de progressievrije overleving en algehele overleving op lange termijn te schatten.
- Er zijn verschillende modellen gebruikt om de behandelduur van osimertinib te schatten.
- Er is een kortingspercentage van 35% (gebaseerd op het pakketadvies van osimertinib in gemetastaseerde setting) toegepast op de prijs van osimertinib als vervolgbehandeling.

Daarnaast heeft de registratiehouder een aanvullende analyse uitgevoerd met betrekking tot doorbehandeling met osimertinib na progressie. De beroepsgroep heeft aangegeven dat in de Nederlandse praktijk minder patiënten (ongeveer 5% van de patiënten) zullen worden door- of herbehandeld dan wat werd waargenomen in de LAURA studie. Het is onzeker of en hoeveel patiënten met osimertinib doorbehandeld of herbehandeld zal worden in de Nederlandse praktijk. Daarom heeft de registratiehouder een *crossover* analyse uitgevoerd. Hierbij is gecorrigeerd voor het aandeel patiënten in de osimertinib arm dat na progressie doorbehandeld of herbehandeld werd met osimertinib. De analyse liet een verwaarloosbare impact zien op de algehele overleving

Resultaten

1. Base case analyse

De totale effecten, kosten, ICER en NMB zijn weergegeven in tabel 3. De probabilistische ICER van osimertinib in vergelijking met actief volgen bedraagt € 71.957 per QALY. De kans dat osimertinib kosteneffectief is in vergelijking met actief volgen tegen een referentiewaarde van €80.000 is ongeveer 62%.

Tabel 3: Incrementele effecten en kosten van behandeling met osimertinib versus actief volgen (1,5% discontering voor effecten en 3% voor kosten)

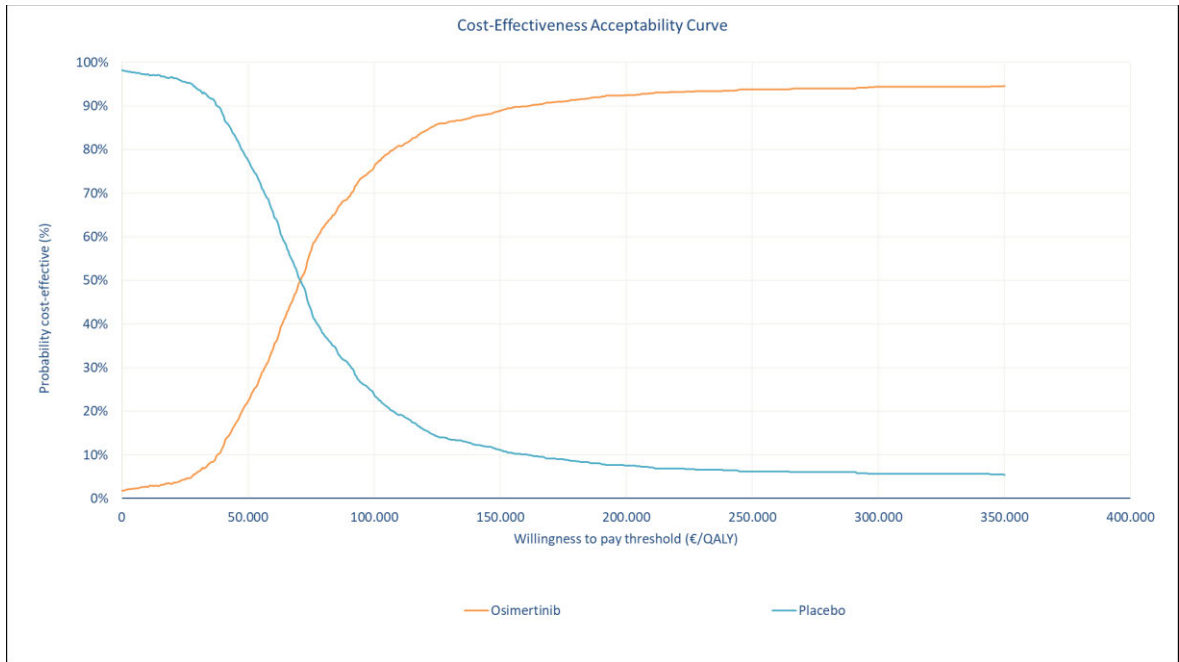
	Osimertinib	Actief volgen (placebo)	Vershil
Effecten			
LYs	6,44	4,45	1,99
Progressievrij	4,58	1,01	3,57
Post-progressie	1,87	3,45	-1,58
QALYs	5,72	3,78	1,93
Progressievrij	4,16	0,91	3,24
Post-progressie	1,56	2,87	-1,31
Kosten binnen gezondheidszorg			
Kosten van primaire behandelingen	€ 267.687	€ 0	€ 267.687
Kosten van vervolghandelingen	€ 33.211	€ 171.073	€ -137.862
Toedieningskosten	€ 337	€ 0	€ 337
Kosten van zorggebruik	€ 32.215	€ 31.942	€ 273
Kosten van bijwerkingen	€ 841	€ 147	€ 693
Kosten van CNS-metastasen	€ 4.510	€ 16.370	€ -11.860
Kosten van levenseinde	€ 5.236	€ 5.558	€ -322
Kosten gewonnen levensjaren	€ 47.361	€ 31.484	€ 15.877

Kosten van biomarker testen	€ 836	€ 836	€ 0
Patiënt- en familiekosten	€ 55.243	€ 50.242	€ 5.002
Reiskosten	€ 878	€ 710	€ 168
Mantelzorgkosten	€ 54.365	€ 49.531	€ 4.834
Kosten in andere sectoren	€ 330	€ 931	€ -601
Productiviteitsverliezen	€ 330	€ 931	€ -601
Totaal	€ 447.807	€ 308.584	€ 139.223
Incrementele kosten per gewonnen QALY			€ 71.957
Net monetary benefit			€ 15.562

In figuur 3 en 4 zijn de *cost-effectiveness plane* (CE-plane) en de *cost-effectiveness acceptability curve* (CEAC) weergegeven.



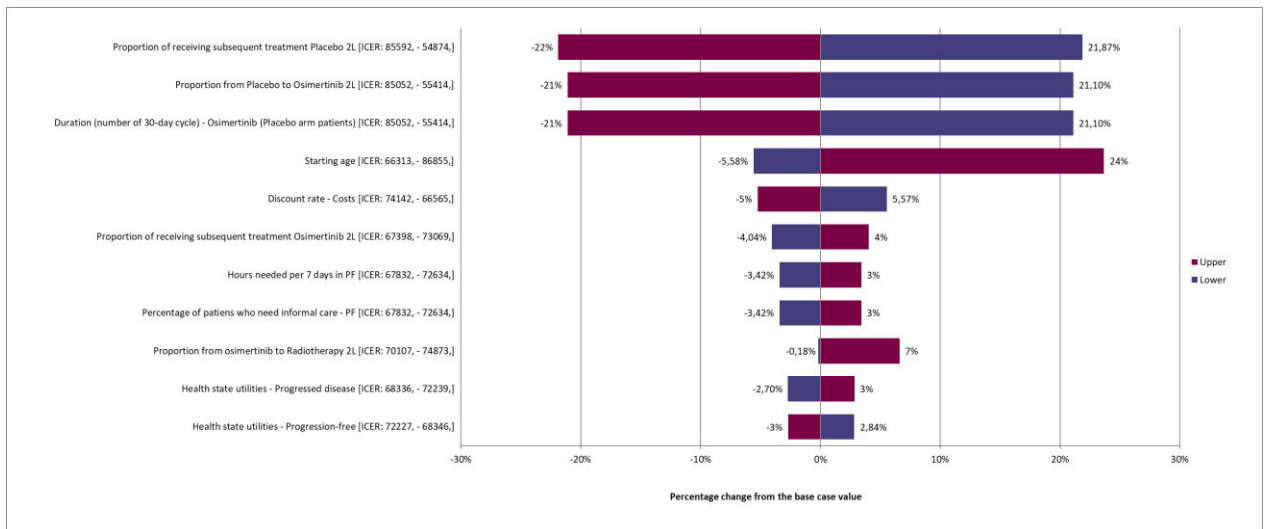
Figuur 3: CE-plane van de probabilistische analyse



Figuur 4: Cost-effectiveness acceptability curve (CEAC)

2. Deterministische onzekerheidsanalyses (DSA)

In figuur 5 zijn de resultaten van de deterministische gevoeligheidsanalyse weergegeven.



Figuur 5: Tornado diagram van de deterministische gevoeligheidsanalyse, zoals gerapporteerd door de registratiehouder.

Het aandeel patiënten in de placebo arm dat een vervolgbehandeling krijgt, het aandeel patiënten in de placebo arm dat osimertinib in de tweede lijn krijgt en de behandelduur van osimertinib bij deze groep patiënten hebben de grootste impact op de ICER. Daarnaast heeft een hogere leeftijd bij aanvang van behandeling een relatief grote impact op de ICER.

3. Scenarioanalyses

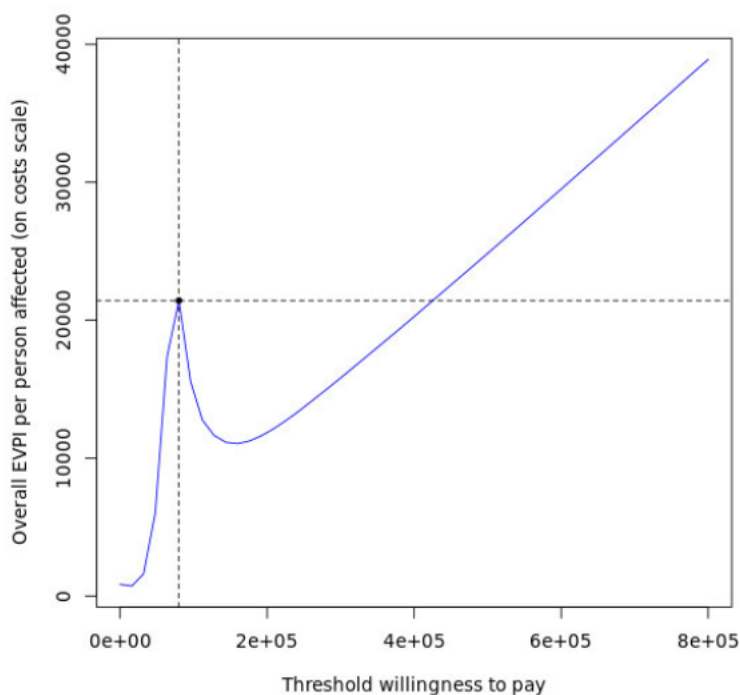
In tabel 4 staan de 5 belangrijkste scenarioanalyses gepresenteerd. In deze scenarioanalyses zijn andere modellen gebruikt om PFS, OS en de behandelduur van osimertinib te schatten. Daarnaast zijn de utiliteiten gebaseerd op de PACIFIC studie, welke patiënten met dezelfde indicatie maar zonder EGFR mutatie betreft.

Tabel 4: Scenarioanalyses

Scenario	ICER	NMB
Base case (probabilistisch)	€ 71.957	€ 15.562
1. Distributie TTP en PFS (TP1 & TP2) – osimertinib: exponentieel, placebo: gen. Gamma	€ 80.870 (+12%)	€ -1.395
2. Distributie PPS (TP3) – osimertinib: Gompertz, placebo: gen. Gamma	€ 79.948 (+11%)	€ 93
3. Distributie TTD - Weibull	€ 83.630 (+16%)	€ -7.023
4. Distributie TTD - Gamma	€ 82.229 (+14%)	€ -4.314
5. 35% prijskorting osimertinib in gemetastaseerde setting	€ 97.586 (36%)	€ -34.179

4. Value Of Information (VOI) analyse

De EVPI per patiënt bedraagt € 21.420. Op basis van een effectieve populatie van 53 patiënten is de geschatte populatie EVPI € 1.136.000 per jaar. Dit betekent dat de beslonzekerheid (met betrekking tot wel/niet vergoeden) bij de huidige ICER (€ 71.957) beperkt is. In figuur 5 is de populatie-EVPI weergegeven voor verschillende Willingness To Pay (WTP) grenzen.



Figuur 5: Populatie-EVPI bij verschillende WTP grenzen

Bijlage B: Discussiepunten t.a.v. het dossier van de registratiehouder

De 'major' punten wegen het zwaarst mee in de beoordeling. Belangrijke discussiepunten die tijdens de beoordeling voldoende zijn afgehandeld, staan helemaal onderaan onder een apart kopje vermeld.

1. PICOTS

N.v.t.

2. Modelstructuur

N.v.t.

3. Verdeling van patiënten over gezondheidstoestanden

Major

- Het Zorginstituut is van mening dat er onzekerheid bestaat over het effect van osimertinib op OS. De OS data is immatuur, met een maturiteit van 30,6% met in totaal 66 patiënten die waren overleden ten tijde van de meest recente data cut-off. Het Zorginstituut vindt dat de geschatte OS op lange termijn van de osimertinib arm niet onderbouwd kan worden met de huidige data uit de klinische studie. De KM data laten zien dat de OS curves van de osimertinib arm en de placebo arm vanaf 50 maanden naar elkaar toelopen, terwijl de gemodelleerde curves uit elkaar lopen. Ook de hazard ratio's per 5 jaar die de registratiehouder heeft gerapporteerd voor de base case laten een overschatting van OS zien: op 10 jaar en 15 jaar bedraagt de hazard ratio 0,42 en 0,54 respectievelijk versus 0,61 tijdens de studieperiode ten tijde van meest recente data cut-off. De registratiehouder beargumenteert dat er sprake is van een beperkte overschatting van OS winst. Echter geven ze aan dat deze overschatting in beide armen optreedt, wat bevestigt dat de afwijking voortkomt uit modelmatige extrapolatie en niet uit een bias in de osimertinib arm. Het Zorginstituut is het niet eens met deze argumentatie: ondanks dat, net zoals de osimertinib arm, ook de placebo arm enigszins overschat wordt tijdens studieduur wordt er na studieduur een klinisch niet plausibele overlevingswinst voor osimertinib geschat. Het Zorginstituut heeft middels andere distributies de OS curves na studieduur getracht meer bij elkaar te brengen. Met het kiezen van andere distributies wordt het probleem echter niet opgelost. De staart van de osimertinib OS curve die na de studieduur wordt voorspeld door het model wordt structureel overschat en kan niet onderbouwd worden met de huidige data.
- Het Zorginstituut is van oordeel dat het niet benutten van de meest recente en meer mature data een tekortkoming vormt, ondanks de door de registratiehouder beschreven methodologische beperkingen. De registratiehouder geeft aan dat de meest recente data niet gebruikt kon worden voor het modelleren van OS omdat het geen onafhankelijke inputparameter is maar wordt afgeleid van PFS en PPS. In de meest recente data cut-off is alleen OS geanalyseerd. Voor PFS was geen nieuwe analyse beschikbaar. Momenteel sluit het model niet goed aan bij de geobserveerde lange termijn OS. Het gebruik van nieuwere data had mogelijk tot een betere aansluiting op het waargenomen verloop van de OS curves kunnen leiden.

Minor

N.v.t.

4. Utiliteiten

N.v.t.

5. Kosten

Major

- Over de behandelduur van osimertinib bestaat nog onzekerheid. Er is namelijk geen maximale of optimale behandelduur vastgesteld. De resultaten uit de LAURA studie laten zien dat de PFS en TTD KM curves gelijklopen. Echter kiest de registratiehouder ervoor om middels de exponentiele distributie een behandelduur te modelleren die een stuk korter is dan de progressievrije overleving. Het Zorginstituut is het hier niet mee eens en vindt dat de registratiehouder de Gamma distributie had moeten kiezen. Deze distributie komt beter overeen met de LAURA studie en loopt samen met de PFS curve. Dit resulteert in een hogere ICER (+ 14% op de base case van de fabrikant).
- Het Zorginstituut is van mening dat er onzekerheid bestaat over de kosten van vervolgbehandelingen, vanwege de volgende twee punten:
 - o In het model zijn kosten voor doorbehandeling met osimertinib na progressie of later herbehandeld worden met osimertinib als vervolgbehandeling meegenomen: in de osimertinib arm ontvangt 40,5% van de patiënten een vervolgbehandeling met osimertinib, gebaseerd op de LAURA studie, met een behandelduur van 13,8 maanden, gebaseerd op de AURA3 studie. Dit percentage zal in de Nederlandse praktijk echter een stuk lager liggen volgens klinische experts die dit hebben aangegeven bij consultatie aan het Zorginstituut.
 - o De kosten voor vervolgbehandeling met osimertinib na actief volgen zijn te hoog ingeschat. De registratiehouder hanteert een behandelduur van 34,9 maanden: hij neemt de gemiddelde behandelduur van 29,34 maanden uit de kosteneffectiviteitsanalyse van osimertinib in de gemetastaseerde setting (FLAURA2 studie) en doet de aanname dat 40,5% herbehandeld zal worden (het aandeel patiënten dat een vervolgbehandeling kreeg in de osimertinib arm) met een behandelduur van 13,8 maanden zoals waargenomen in de AURA3 studie ($40,5\% * 13,8 = 5,5$ maanden). Het lijkt het Zorginstituut niet aannemelijk dat nogmaals 40,5% van de patiënten met osimertinib behandeld zal worden, nadat zij al twee keer progressie hebben gehad. Bovendien ligt het percentage dat herbehandeld wordt volgens klinische experts dus een stuk lager in de praktijk. Ook de behandelduur van 13,8 maanden lijkt niet aannemelijk. Deze patiënten zijn in slechtere conditie gezien zij al twee keer progressie hebben gehad. Daarnaast komt uit de analyse van de registratiehouder dat de postprogressie overleving van patiënten in de placebo arm ook ongeveer 35 maanden bedraagt. Omdat de registratiehouder de kosten voor vervolgbehandeling als eenmalige som toerekent aan iedere patiënt die progressie ervaart, worden voor iedere patiënt kosten voor 34,9 maanden behandeling berekend. In de praktijk is het echter zeer onwaarschijnlijk dat alle patiënten de volledige behandelduur ontvangen, aangezien sommige patiënten eerder stoppen door progressie of overlijden. Dit leidt tot een overschatting van de vervolgbehandelingskosten en daarmee een onderschatting van de ICER. Om dit te corrigeren zouden de kosten per cyclus moeten worden toegepast, of de gemiddelde behandelduur zou berekend moeten worden als een ratio van PFS en OS uit de FLAURA2 studie.

Minor

N.v.t.

6. Validatie

N.v.t.

7. Onzekerheidsanalyses

Major

- Gezien de immaturiteit van de OS data is het onbekend hoe groot de winst op OS zal zijn, ook gezien de langere post-progressie overleving van de placebo arm ten opzichte van de

osimertinib arm. Het Zorginstituut heeft daarom twee conservatieve scenario's gevraagd met betrekking tot gemodelleerde OS winst:

- o 1: Buiten de waargenomen studieduur neemt de hazard ratio voor OS geleidelijk toe naar 1, zodat er geen OS-voordeel meer wordt gemodelleerd na de geobserveerde studieperiode (graag de aannames, zoals het tempo waarin de hazard naar 1 loopt, expliciet rapporteren).
- 2: Buiten de waargenomen studieduur wordt de hazard ratio voor OS gelijk gehouden aan de tijdens de studie geobserveerde hazard ratio (het effect blijft constant).

De registratiehouder geeft aan deze twee scenario's niet op correcte methodologische wijze door te hebben kunnen voeren, omdat het de structuur van het model zou veranderen en interne consistentie verbreken. Desondanks heeft de registratiehouder wel de scenario's ingebouwd in het model maar deze zijn dus niet bruikbaar omdat alleen de OS curve van osimertinib direct is aangepast. Dit resulteert in klinisch niet plausibele resultaten. Het Zorginstituut is het niet volledig eens met de argumentatie van de registratiehouder. Het klopt dat OS binnen een Markov model wordt afgeleid uit de onderliggende transitie. Echter had de registratiehouder de gemodelleerde OS HR kunnen aanpassen door bijvoorbeeld de overgangskansen na progressie te kalibreren. Daarmee blijft OS een uitkomst van het transitie-model en blijft de interne consistentie intact en had de registratiehouder bij benadering kunnen voldoen aan het verzoek van Zorginstituut.

- De resultaten van de probabilistische analyse laat bij het gebruik van andere extrapolaties grote afwijking zien ten opzichte van de deterministische resultaten. Dit bemoeilijkt de interpretatie van de kosteneffectiviteitsresultaten en laat zien dat er onzekerheid is over de robuustheid en betrouwbaarheid van de geschatte ICER.

Minor

N.v.t.

8. Resultaten kosteneffectiviteitsanalyse en onzekerheidsanalyses

N.v.t

Belangrijkste discussiepunten die tijdens het beoordelingsproces zijn afgehandeld:

- Het Zorginstituut had aanvankelijk twijfels over de representativiteit van de LAURA-studie voor de Nederlandse praktijk, omdat de placebo arm relatief slecht presteerde volgens klinische experts tijdens expertraadpleging door de registratiehouder. Mogelijke verklaringen waren misstadiering van patiënten, onder meer door het ontbreken van een verplichte PET-scan. Op basis van door de registratiehouder aangeleverde subgroepanalyses naar het gebruik van een pre-CRT PET-scan, waaruit bleek dat de uitkomsten vergelijkbaar waren, acht het Zorginstituut de placebo arm uiteindelijk representatief.
- Omdat in de Nederlandse praktijk naar verwachting minder patiënten na progressie worden doorbehandeld met osimertinib dan in de LAURA studie, heeft het Zorginstituut gevraagd om een correctie van het klinisch effect voor dit doorbehandelen. Op basis van een *cross-over* analyse bleek dat doorbehandeling geen betekenisvolle invloed had op de overlevingswinst. De resultaten van de LAURA studie worden daarom als representatief beschouwd voor de Nederlandse praktijk, hoewel in het model wel is uitgegaan van de hogere medicatiekosten uit de studie, wat als conservatief kan worden beschouwd.

Referenties

1. European Medicine Agency. SmPC - Tagrisso. Via https://www.ema.europa.eu/nl/documents/product-information/tagrisso-epar-product-information_nl.pdf.
2. Dieleman E, van der Woude L, van Os R, et al. The Dutch lung cancer audit-radiotherapy (DLCA-R): Real-world data on stage III non-small cell lung cancer patients treated with curative chemoradiation. *Clinical lung cancer* 2023; 24: 130-6.
3. Lu S, Kato T, Dong X, et al. Osimertinib after chemoradiotherapy in stage III EGFR-mutated NSCLC. *New England Journal of Medicine* 2024; 391: 585-97.
4. Zorginstituut Nederland. Pakketadvies sluisgeneesmiddel durvalumab (Imfinzi®) voor volwassenen met lokaal gevorderd, irresectabel niet-kleincellig longcarcinoom. 2019. Via
5. Nafees B, Stafford M, Gavriel S, et al. Health state utilities for non small cell lung cancer. *Health and quality of life outcomes* 2008; 6: 84.
6. Zorginstituut Nederland. Pakketadvies sluisgeneesmiddel nivolumab (Opdivo®) bij gevorderde (plaveiselcel) niet-kleincellige longkanker. 2015.
7. Zorginstituut Nederland. Pakketadvies osimertinib (Tagrisso®) bij de behandeling van patiënten met gevorderde of gemetastaseerde niet-kleincellige longkanker (NSCLC) met activerende EGFR-mutaties (herbeoordeling). 2020. Via <https://www.zorginstituutnederland.nl/documenten/2020/09/21/pakketadvies-herbeoordeling-osimertinib-tagrisso>.