



> Retouradres Postbus 320, 1110 AH Diemen

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

0530.2016133795

Datum 14 december 2016
Betreft Pakketadvies pembrolizumab (Keytruda®)

Zorginstituut Nederland
Pakket

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

T +31 (0)20 797 89 59

Contactpersoon

mw. J.E. de Boer
T +31 (0)20 797 85 23

Onze referentie
2016133795

Geachte mevrouw Schippers,

Zorginstituut Nederland heeft de beoordeling van pembrolizumab (Keytruda®) bij de indicatie niet-kleincellige longkanker (NSCLC) afgerond. Pembrolizumab is de tweede PD-1 remmer die voor gevorderd NSCLC door u in de zogenaamde "sluis" is geplaatst. De eerste vertegenwoordiger van deze klasse was nivolumab (Opdivo®), waarover wij u op 8 december 2015 hebben geadviseerd.

Pembrolizumab en nivolumab hebben een soortgelijk indicatiegebied en plaats in het behandelalgoritme. Beide middelen kunnen worden toegepast voor tweede- of latere lijns behandeling van plaveiselcel en niet-plaveiselcel NSCLC, bij patiënten met tumorstadium IIIb/IV en die redelijk fit zijn (ECOG 0-1). De geregistreerde indicatie van nivolumab is echter ongeacht PD-L1 expressie status, terwijl pembrolizumab alleen is geregistreerd voor patiënten met tumoren met PD-L1 expressie ($\geq 1\%$).

Het Zorginstituut heeft pembrolizumab beoordeeld aan de hand van de vier pakketcriteria¹ effectiviteit², kosteneffectiviteit³, noodzakelijkheid en uitvoerbaarheid. Met deze brief informeer ik u over het resultaat van de integrale weging van deze pakketcriteria.

Pakketadvies (conclusie)

Pembrolizumab is bij de tweede of laterelijns behandeling van fitte patiënten (ECOG 0-1) met gevorderde (plaveiselcel en niet-plaveiselcel) niet-kleincellige longkanker (NSCLC) bij tumoren met $\geq 1\%$ PD-L1-expressie bewezen effectief en voldoet dus voor die indicatie aan het wettelijk criterium 'de stand van de wetenschap en praktijk'.

Pembrolizumab laat ten opzichte van de behandeling met het chemotherapeutikum docetaxel, de standaardbehandeling voorafgaand aan de introductie van nivolumab, een klinisch relevante overlevingswinst zien bij tumoren waarbij het eiwit PD-L1 in grote mate aanwezig is ($\geq 50\%$). Bij patiënten

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

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

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

met minder dan 50% PD-L1-expressie is de overlevingswinst niet klinisch relevant. Ongeacht de mate waarin PDL1 aanwezig is, heeft pembrolizumab daarnaast klinisch relevant minder ernstige ongunstige effecten dan docetaxel. Op basis daarvan is geconcludeerd dat pembrolizumab een therapeutische meerwaarde heeft ten opzichte van behandeling met docetaxel bij tumoren met PD-L1 expressie $\geq 1\%$.

Zorginstituut Nederland
Pakket

Datum
27 november 2016

Onze referentie
2016133795

Op basis van de beschikbare gegevens kan geen definitieve conclusie worden getrokken over de vergelijkbaarheid van pembrolizumab en nivolumab bij de nu voorliggende indicatie. Wel zijn er op het oog vergelijkbare effectschattingen voor zowel de gunstige als ongunstige effecten. Ook de NVALT heeft aangegeven dat de middelen in grote lijnen vergelijkbaar zijn. De mate waarin de tumoren PD-L1 tot expressie brengen is voor de NVALT bepalend in de keus voor nivolumab of pembrolizumab.

De kosteneffectiviteit van pembrolizumab ten opzichte van docetaxel beoordelen wij als ongunstig, namelijk circa €113.000 euro per gewonnen levensjaar van goede kwaliteit. Gegeven de beperkingen aan de groei van het zorgbudget is de kans groot dat de vergoeding van pembrolizumab vanuit het basispakket leidt tot impliciete verdringing van andere, kosteneffectievere zorg. Op populatieniveau leidt dit tot gezondheidsverlies. Door de hoge prijs van het middel gecombineerd met het relatief grote aantal patiënten zijn de geneesmiddelenkosten die gepaard gaan met behandeling met pembrolizumab aanzienlijk, namelijk €46-€86 miljoen. Indien rekening wordt gehouden met de substitutie van de huidige behandeling nivolumab gaat het om een toename van de geneesmiddelenkosten van €12- €22 miljoen. De omvang van het verdringingseffect is daarom ook groot.

Gezien het bovenstaande adviseer ik u om pembrolizumab niet op te nemen in het verzekerde pakket, tenzij u door prijsonderhandeling de kosteneffectiviteit van het middel kunt verbeteren en de impact op het zorgbudget kunt reduceren. Naar onze inzichten zou de geneesmiddelprijs met ten minste 30% moeten dalen om in de buurt te komen van de referentiewaarde voor kosteneffectiviteit die we voor deze ziekte relevant achten. Gezien de lopende initiatieven van partijen voor gepaste inzet en de duidelijke indicatiesetting van pembrolizumab zien wij op dat terrein geen mogelijkheden om de kosteneffectiviteit langs die weg substantieel te verbeteren. Om de toegankelijkheid en betaalbaarheid van het pakket te waarborgen adviseren wij u, omdat pembrolizumab de inzet van nivolumab deels gaat vervangen, om uw onderhandelingsresultaat erop te richten dat opname van pembrolizumab niet tot meerkosten leidt ten opzichte van de inzet van nivolumab. Omdat het onderhandelingsresultaat van nivolumab niet bekend is, kunnen wij niet aangeven welke kostenverlaging hiervoor nodig is. In het algemeen pleit het Zorginstituut ervoor om het onderhandelingsresultaat transparant te maken.

Hieronder volgt de toelichting bij dit advies.

Achtergrond

Op 11 augustus 2016 heeft u het Zorginstituut gevraagd om het geneesmiddel pembrolizumab (Keytruda®) bij de indicatie longkanker te beoordelen. De motivering voor uw verzoek is te vinden in de kamerbrief van 7 april 2016, getiteld "Vergoeding intramurale geneesmiddelen en voornemen tot sluis". In het kort komt het er op neer, dat u voor intramurale geneesmiddelen met een

voorzienbaar groot kostenbeslag, bij wijze van uitzondering, kan bepalen dat een product niet automatisch instroomt in het verzekerde pakket, maar in een "sluis" wordt geplaatst. De "sluis" houdt in dat het geneesmiddel eerst expliciet wordt uitgesloten van vergoeding. Instroom kan pas volgen na een positieve beoordeling door het Zorginstituut, succesvolle prijsonderhandelingen en gepast gebruik afspraken.

Zorginstituut Nederland
Pakket

Datum
27 november 2016

Onze referentie
2016133795

Korte beschrijving van het beoordelingsproces

Bij een beoordeling kijkt het Zorginstituut eerst of het geneesmiddel voldoet aan het wettelijke criterium 'de stand van de wetenschap en praktijk' (ofwel de effectiviteit). Als een interventie voldoet aan 'de stand van de wetenschap en praktijk', toetst het Zorginstituut vervolgens of het geneesmiddel voldoet aan de overige pakketcriteria. Het Zorginstituut wordt daarbij geadviseerd door twee onafhankelijke commissies: de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR - voor de toetsing van de gegevens aan de stand van de wetenschap en praktijk en het bepalen van de kosteneffectiviteit) en de Adviescommissie Pakket (ACP - voor de maatschappelijke afweging). Tevens zijn belanghebbende partijen tijdens het proces geconsulteerd.

Bevindingen (zie bijlage voor toelichting)

Effectiviteit

Pembrolizumab, een PD-1 remmer, is geregistreerd voor behandeling van lokaal gevorderd of gemetastaseerd niet-kleincellig longcarcinoom (NSCLC) bij tumoren met PD-L1 expressie $\geq 1\%$, na eerdere behandeling met chemotherapie bij volwassenen. Het wordt, evenals de eerder beoordeelde PD-1 remmer nivolumab, ingezet in plaats van behandeling met docetaxel.

Er is één gepubliceerde studie beschikbaar, waarbij pembrolizumab is vergeleken met docetaxel. Uit de resultaten blijkt dat er voor pembrolizumab alleen een klinisch relevant verschil in overlevingswinst van gem. 6,7 maanden is aangetoond ten opzichte van docetaxel voor de subgroep patiënten met PD-L1-expressie van $\geq 50\%$, maar niet voor de gehele studiegroep (PD-L1-expressie van $\geq 1\%$). Omdat er echter sprake is van (klinisch relevant) minder vaak optreden van ernstige geneesmiddelgerelateerde ongunstige effecten (graad 3-5), weegt dit voor de therapeutische waarde op tegen het ontbreken van een klinisch relevant verschil in overleving.

Op basis van de beschikbare gegevens kan geen definitieve conclusie worden getrokken over de vergelijkbaarheid van pembrolizumab en nivolumab bij de nu voorliggende indicatie. Hoewel de gunstige en ongunstige effecten van pembrolizumab en nivolumab bij patiënten met tumoren met PD-L1-expressie op het oog vergelijkbaar lijken, is hierover geen definitieve conclusie mogelijk. De reden hiervoor is dat de vergelijking methodologisch onvoldoende valide is door verschillen in studieopzet en kenmerken van de geïncludeerde patiënten.

Het Zorginstituut Nederland tot de eindconclusie gekomen dat pembrolizumab behoort tot de 'stand van de wetenschap en praktijk'. Het heeft een therapeutische meerwaarde vergeleken met docetaxel bij patiënten met NSCLC (plaveiselcel en niet-plaveiselcel), ECOG 0-1 en tumorexpressie van PD-L1 van $\geq 1\%$, die eerder zijn behandeld met ten minste een platinumbevattend doublet chemotherapie en, indien van toepassing met een relevante TKI.

Noodzakelijkheid

Gemetastaseerde longkanker betreft een niet-curatieve ziekte met een beperkte levensverwachting van 1-2 jaar. De ziektelast is hoog en bevindt zich tussen de 0,7 en 0,9.

De kosten van de behandeling zijn dermate hoog dat deze niet voor eigen rekening kunnen komen.

Kosteneffectiviteit

Bij een voor gemetastaseerde longkanker relevante referentiewaarde van €80.000 per QALY is de kans dat pembrolizumab bij de hier voorliggende indicatie kosteneffectief kan worden ingezet ten opzichte van docetaxel 4%. De deterministische incrementele kosteneffectiviteitsratio (ICER) is ongeveer €113.000 per QALY. Van grote invloed op de hoogte van de ICER zijn de schattingen van de lange termijn overleving, de werkelijke behandelduur en daarmee samenhangend de prijs van het geneesmiddel. Wanneer de geneesmiddelprijs met circa 30% daalt, kan de gemiddelde ICER onder de grens van €80.000 per QALY vallen. Hierbij is reeds aangenomen dat gepaste inzet van pembrolizumab plaatsvindt.

Uitvoerbaarheid

Het Zorginstituut schat de geneesmiddelkosten die gepaard gaan met de tweede of laterelijns behandeling met pembrolizumab bij gevorderd NSCLC bij patiënten met ECOG 0-1 en een PD-L1 expressie $\geq 1\%$ op € 46- € 86 miljoen in 2019. Indien rekening wordt gehouden met substitutie van de huidige behandeling nivolumab en een marktpenetratie van 50% zal de vergoeding van pembrolizumab gepaard gaan met een toename van de geneesmiddelenkosten van € 11,9 - € 22,3 miljoen. Wanneer ook rekening wordt gehouden met besparingen aan het direct aan het geneesmiddel gerelateerde toedieningskosten, zullen de meerkosten ten laste van het gezondheidsbudget vanuit maatschappelijk perspectief € 7,1- € 13,4 miljoen bedragen. Hierbij bestaat onzekerheid over de duur van de behandeling en de onzekerheid over de keuze voor pembrolizumab dan wel nivolumab in de dagelijkse praktijk.

Pembrolizumab is al in gebruik bij de behandeling van melanoom. Tevens is bekend dat momenteel klinisch onderzoek plaatsvindt in meerdere nieuwe indicaties, zodat wij serieus rekening moeten houden met een nog grotere budgetimpact van pembrolizumab op de middellange termijn. Zo kunnen de geneesmiddelenkosten stijgen naar €104-€140 miljoen, zonder rekening te houden met substitutie-effecten, indien uitbreiding van de verwachte registratie van pembrolizumab voor de eerstelijns behandeling van NSCLC plaatsvindt.

Door de verwachte meerkosten heeft toelating van pembrolizumab in het pakket een significante impact op het zorgbudget. Er zijn door verschillende partijen zorgen geuit over de toegankelijkheid van nieuwe, dure (oncolytische) geneesmiddelen.^{4,5,6} Er bestaat geen transparantie over de prijsvorming van pembrolizumab door de fabrikant. Gezien de verwachte hoge meerkosten vindt het Zorginstituut het van belang om nadrukkelijk aandacht te vragen voor de budgetimpact van pembrolizumab. Een gunstiger prijsstelling bevordert de

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

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

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

Zorginstituut Nederland
Pakket

Datum
27 november 2016

Onze referentie
2016133795

uitvoerbaarheid van toepassing van pembrolizumab.

Zorginstituut Nederland
Pakket

Gepast gebruik

Zorginstituut Nederland heeft tijdens het beoordelingsproces met vertegenwoordigers van de patiëntenvereniging, beroepsgroep, zorgverzekeraars en de fabrikant van pembrolizumab verkend of er via 'gepast gebruik-afspraken' mogelijkheden bestaan om pembrolizumab kosteneffectiever in te zetten. Daaruit is gebleken dat de beroepsgroep zich inspant om de kwaliteitsbevorderende maatregelen die zijn getroffen voor de optimale inzet van nivolumab ook in te zetten voor het gepast gebruik van pembrolizumab, waaronder centralisatie van behandelcentra en onderzoek over de inzet van deze middelen. De beroepsgroep heeft aangegeven dat zij geen grote verschillen zien tussen pembrolizumab en nivolumab, de keuze voor een van beide middelen zal worden gemaakt op basis van PD-L1 expressie, prijsstelling en gebruiksgemak.

Gezien de reeds bestaande initiatieven van partijen voor gepaste inzet en de duidelijke indicatiesetting van pembrolizumab zien wij op dit moment geen verdere concrete maatregelen die de kosteneffectiviteit substantieel kunnen verbeteren. Wel blijven we met partijen in gesprek over het gepast gebruik. We zien de inzet van partijen op het gebied van gepast gebruik als een belangrijke bijdrage om tegen te gaan dat de kosteneffectiviteit van pembrolizumab in de praktijk nog ongunstiger zal uitvallen.

Evaluatie

Indien pembrolizumab op basis van de uitkomst van de prijsonderhandeling in het verzekerde pakket zal instromen, zal het Zorginstituut het gebruik van pembrolizumab actief gaan volgen. Gezien de vergelijkbaarheid van pembrolizumab en nivolumab sluiten we aan bij de evaluatievragen die wij bij nivolumab hebben gesteld. Indien mogelijk zullen wij beide middelen integraal evalueren. Wij zullen u in 2019 informeren over het resultaat van deze metingen. Zorginstituut Nederland kijkt hierbij naar de volgende punten:

- De overeenkomst van de oorspronkelijke schatting van het aantal patiënten met het feitelijk behandelde aantal;
- De kostenontwikkeling ten opzichte van de oorspronkelijke raming, onderdeel daarvan vormt de monitoring van het werkelijke prijsniveau van pembrolizumab;
- Duur van de behandeling en zorggebruik ten behoeve van een toets op de uitgangspunten van gepast gebruik.

Indien uit deze monitoring signalen naar voren komen die sterk afwijken van de huidige ramingen kan dit aanleiding zijn voor het Zorginstituut om opnieuw de positie van pembrolizumab binnen het indicatiegebied longkanker te beoordelen.

Hoogachtend,

Arnold Moerkamp
Voorzitter Raad van Bestuur

Datum

27 november 2016

Onze referentie
2016133795



Zorginstituut Nederland

Farmacotherapeutisch rapport pembrolizumab (Keytruda®) bij de behandeling van niet- kleincellig longkanker met PD-L1-expressie

Onderdeel van de initiële beoordeling van specialistische
geneesmiddelen

Datum 11 november 2016
Status Definitief

Colofon

Zaaknummer	2015115893
Volgnummer	2016097955
Contactpersoon	mevr. J. de Boer, arts, secretaris Commissie Geneesmiddelen +31 (0)20 797 85 23
Auteur(s)	R. Dupree F. van Heesch
Afdeling	Sector Zorg, afdeling Pakket

Inhoud

Colofon 1

Samenvatting 5

1 Inleiding 7

1.1 Achtergrond 7

1.2 Vraagstelling literatuuronderzoek 9

2 Zoekstrategie & selectie van geschikte studies 11

2.1 Zoekstrategie 11

2.2 Databases & websites 11

2.3 Selectiecriteria en beoordelingsmethode 11

3 Resultaten 13

3.1 Resultaten literatuursearch 13

3.2 Gunstige effecten 13

3.3 Ongunstige effecten 18

3.4 Ervaring, toepasbaarheid en gebruiksgemak 19

3.5 Discussie 20

3.6 Conclusie 22

4 Stand van de wetenschap en praktijk 23

5 Literatuur 25

Bijlage 1: Baselinekarakteristieken 29

Bijlage 2: Secundaire uitkomstmaten 30

Bijlage 3: Overzicht geïncludeerde studies 32

Bijlage 4: Overzicht geëxcludeerde studies 33

Bijlage 5: Overzicht gebruikte richtlijnen en standaarden 34

Bijlage 6: Risk of bias 36

Samenvatting

In dit farmacotherapeutisch rapport beschrijft Zorginstituut Nederland de inhoudelijke beoordeling van de therapeutische waarde van pembrolizumab bij de tweedelijnsbehandeling van niet-kleincellig longkanker met PD-L1-expressie. Pembrolizumab is daarbij vergeleken met nivolumab en docetaxel op de criteria gunstige effecten, ongunstige effecten, ervaring, toepasbaarheid en gebruiksgemak. Het Zorginstituut heeft zich hierbij laten adviseren door haar Wetenschappelijke Adviesraad (WAR).

Pembrolizumab kent een vergelijkbare plaats in de behandeling en heeft een vergelijkbaar werkingsmechanisme als het recent op de markt gekomen nivolumab voor de indicatie niet-kleincellig longkanker. Pembrolizumab is echter uitsluitend geregistreerd voor de behandeling van patiënten met PD-L1-expressie, terwijl nivolumab kan worden toegepast bij patiënten ongeacht PD-L1-expressie.

Hoewel er uit de resultaten voor pembrolizumab en nivolumab op het oog vergelijkbare effectschattingen blijken voor zowel de gunstige als ongunstige effecten, is de indirecte vergelijking tussen beide middelen methodologisch onvoldoende valide en is het daarom niet mogelijk om te kunnen concluderen dat de middelen (ten minste) gelijkwaardig zijn voor patiënten met PD-L1-expressie. Dit komt door verschillen in studieopzet, kenmerken van de geïnccludeerde patiënten in de verschillende studies alsmede de noodzaak van meerdere indirecte vergelijkingen van niet geprespecificeerde, kleine subgroepen. Het is daarom niet mogelijk een uitspraak te doen over de relatieve effectiviteit en ongunstige effecten tussen pembrolizumab en nivolumab. We beperken ons daarom tot een conclusie over de relatieve effectiviteit tussen pembrolizumab en docetaxel.

Uit de resultaten blijkt dat er alleen een klinisch relevant verschil in overleving is aangetoond tussen pembrolizumab en docetaxel voor de subgroep patiënten met PD-L1-expressie van $\geq 50\%$, maar niet voor de gehele studiepopulatie (PD-L1-expressie van $\geq 1\%$). Omdat er echter sprake is van (klinisch relevant) minder vaak optreden van ernstige geneesmiddelgerelateerde ongunstige effecten (graad 3-5), weegt dit voor de therapeutische waarde op tegen het ontbreken van een klinisch relevant verschil in overleving.

Het Zorginstituut Nederland is tot de eindconclusie gekomen dat pembrolizumab een therapeutische meerwaarde heeft vergeleken met docetaxel bij patiënten met NSCLC (plaveiselcel en niet-plaveiselcel), ECOG 0-1 en tumorexpressie van PD-L1 van $\geq 1\%$, die eerder zijn behandeld met ten minste een platinumbevattend doublet chemotherapie en, indien van toepassing met een relevante TKI. De therapeutische waarde van pembrolizumab ten opzichte van nivolumab kon niet worden bepaald.

Pembrolizumab voldoet bij de hierboven genoemde indicatie aan de stand van de wetenschap en praktijk en is daarmee een te verzekeren prestatie.

De bespreking van dit farmacotherapeutisch rapport is door de Wetenschappelijke Adviesraad van Zorginstituut Nederland afgerond in haar vergadering van 26 september 2016.

1 Inleiding

1.1 Achtergrond

1.1.1 Aandoening

Longkanker is de aanwezigheid van een kwaadaardig gezwel in de longen. Globaal kan longkanker onderverdeeld worden in twee vormen: kleincellig en niet-kleincellig. Niet-kleincellig longkanker (NSCLC), ongeveer 80-85% van de patiënten met longkanker, kan weer onderverdeeld worden in verschillende histologische subtypes, namelijk plaveiselcelcarcinoom, adenocarcinoom, grootcellig carcinoom en ongedifferentieerd carcinoom.¹

Longkanker is voor 85% van de gevallen toe te schrijven aan blootstelling aan sigarettenrook. Andere risicofactoren zijn blootstelling aan asbest, arsenicum en radongas.^{2,3}

Het ziektestadium van longkanker loopt van stadium I tot IV, waarbij stadium IIIB overeenkomt met lokaal gevorderde (met lymfeknoopmetastasen) longkanker en stadium IV met gemetastaseerde longkanker. Patiënten met gemetastaseerde ziekte kunnen niet meer in aanmerking komen voor in opzet curatieve behandeling.

1.1.2 Symptomen

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

1.1.3 Incidentie / Prevalentie

In 2014 bedroeg de 10-jaars prevalentie van longkanker 23.222 patiënten. In datzelfde jaar was de incidentie van longkanker 12.168. Van alle longkanker patiënten hadden 9.177 patiënten NSCLC. Hiervan was 59% man. Ongeveer 23% van de patiënten met NSCLC heeft een plaveiselcelcarcinoom.^{1,4}

1.1.4 Ernst

Bij een groot gedeelte van de patiënten die met longkanker worden gediagnosticeerd is er al sprake van gemetastaseerde ziekte. Van de gediagnosticeerde patiënten komt 20% in aanmerking voor tumorresectie.⁵ De overige patiënten komen hiervoor niet in aanmerking, doordat de tumor zich locoregionaal heeft uitgebreid of is gemetastaseerd. Gemetastaseerde ziekte wordt als niet curabel beschouwd. De ziektelast wordt bepaald op basis van het verlies van kwaliteit van leven en mogelijke verkorting van de levensduur. In de 2010 GBD studie van de WHO is de 'disability weight' voor gemetastaseerde NSCLC 0,48.⁶ Omdat NSCLC de levensverwachting sterk beïnvloedt, is het waarschijnlijk dat de ziektelast veel hoger zal liggen dan de 0,48 en eerder tussen de 0,7 en 0,9 zal liggen.

1.1.5 Standaardbehandeling / Vergelijkende behandeling

De behandeling van NSCLC wordt beschreven in een Nederlandse richtlijn (2011),

en een Europese (ESMO, 2015).^{2,5}

De standaardbehandeling voor resectabele NSCLC is de chirurgische verwijdering van de tumor met een systematische mediastinale lymfeklierdissectie. Bij patiënten bij wie de tumor zich locoregionaal heeft uitgebreid, is chemotherapie de eerstelijnsbehandeling. Bij patiënten met gemetastaseerde tumor wordt een systemische behandeling (chemotherapie, of targeted therapie in geval van EGFR- of ALK-mutaties) gebruikt.⁵

Zowel de Nederlandse richtlijn als de ESMO-richtlijn geeft aan dat bij patiënten met stadium IIIB/IV NSCLC en een ECOG performance status (PS) 0-2 die in aanmerking komen voor systemische chemotherapie, de aanbevolen eerstelijnsbehandeling bestaat uit vier cycli (ESMO: maximaal zes) platinumbevattende chemotherapie, zoals cisplatine of (bij contra-indicatie voor cisplatine) carboplatine. Dit dient te worden gecombineerd met een derde generatie chemotherapeutikum, zoals paclitaxel, docetaxel, gemcitabine, pemetrexed, vinorelbine of irinotecan. Er is geen voorkeur voor één van de combinaties, maar een derde middel toevoegen levert geen verdere gezondheidswinst op. Pemetrexed is niet geregistreerd voor behandeling van patiënten met plaveiselcelhistologie NSCLC. Combineren van cisplatine en pemetrexed wordt expliciet afgeraden bij plaveiselcelhistologie NSCLC.^{2,5,7} Wel is pemetrexed monotherapie geregistreerd voor de tweedelijnsbehandeling van niet-plaveiselcel NSCLC.

Patiënten met een activerende EGFR-mutatie kunnen een eerstelijnsbehandeling krijgen een EGFR-TKI, niet gecombineerd met chemotherapie.

Bij progressie na een eerstelijnsbehandeling zijn patiënten met NSCLC aangewezen op een tweedelijnsbehandeling. De Nederlandse richtlijn (versie 2.2) geeft bij deze subgroep geen voorkeursbehandeling aan, maar stelt dat docetaxel monotherapie een standaardtherapie is geworden. Een combinatiebehandeling is in de tweedelijnssetting niet aangewezen.⁵ De cieBOM stelt dat docetaxel in deze behandelingslijn de standaardbehandeling is.⁸ Versie 2.3 van de richtlijn (december 2015) geeft geen aanbevelingen over tweedelijnsbehandelingen.⁹

Een nieuwe strategie voor de behandeling van longkanker is door gebruikmaking van geneesmiddelen die de immuunrespons tegen tumorcellen beïnvloeden. Een aangrijpingspunt hiervoor is de *programmed death 1* (PD-1)-receptor op T-lymfocyten. Het ligand voor deze receptor, PD-L1 en PD-L2, wordt normaal gesproken tot expressie gebracht op antigeen-presenterende cellen om de immuunrespons te reguleren. Binding van een ligand aan PD-1 heeft een inhiberend effect op de T-cel respons. Een tumor kan een ligand voor PD-1 tot expressie te brengen, waardoor de antitumoreffecten van het immuunsysteem worden gedisreguleerd. Deze disregulatie kan worden beïnvloed door het blokkeren van van binding van liganden aan de PD-1-receptor.¹⁰

Inmiddels is nivolumab, een antilichaam gericht tegen PD-L1, geregistreerd voor de tweedelijnsbehandeling van het plaveiselcel en niet-plaveiselcel NSCLC. Nivolumab is door het Zorginstituut beoordeeld voor de indicatie plaveiselcel NSCLC, waarin geconcludeerd werd dat nivolumab een therapeutische meerwaarde heeft ten opzichte van docetaxel bij patiënten met performance status 0-1 vanwege een langere mediane overleving en omdat het beter wordt verdragen.^{11,12} Ook de cieBOM adviseerde positief over de behandeling van nivolumab bij NSCLC (plaveiselcel- en niet-plaveiselceltype) vergeleken met docetaxel.^{8,13} Nivolumab bleek effectief te zijn en is geregistreerd voor behandeling van patiënten met NSCLC ongeacht PD-L1-expressie.

Gezien de beoordeelde therapeutische waarde van nivolumab en de standpunten van de cieBOM ten aanzien van de behandeling van NSCLC kan nivolumab worden beschouwd als standaard tweedelijnsbehandeling bij patiënten met NSCLC ECOG performance status 0-1.

1.1.6 *Pembrolizumab (Keytruda®) poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie*

1.1.6.1 Geregistreerde indicatie

Pembrolizumab is geïndiceerd voor de behandeling van lokaal gevorderd of gemetastaseerd niet-kleincellig longcarcinoom (NSCLC) bij volwassenen met tumoren die PD-L1-expressie vertonen en die ten minste één eerdere chemotherapie hebben ondergaan. Patiënten met EGFR-of ALK-positieve tumormutaties moeten ook een hiervoor goedgekeurde behandeling hebben ondergaan voor deze mutaties vóór behandeling met pembrolizumab.

1.1.6.2 Dosering

2 mg/kg i.v. per 3 weken. Het wordt aanbevolen de behandeling voor klinisch stabiele patiënten met initieel bewijs voor ziekteprogressie voort te zetten tot ziekteprogressie is bevestigd.

1.1.6.3 Werkingsmechanisme

Pembrolizumab is een antilichaam dat bindt aan de *programmed death-1* (PD-1) receptor en blokkeert haar interactie met de PD-L1 en PD-L2 liganden. De PD-1 receptor is een negatieve regulator van T-cel activiteit waarvan is aangetoond dat het betrokken is bij de controle van de T-cel immuunresponsen. Pembrolizumab versterkt de T-cel responsen, inclusief de antitumorresponsen, door blokkade van de PD-1 binding aan PD-L1 en PD-L2, die door antigeenpresenterende cellen tot expressie worden gebracht en ook door tumorcellen en andere cellen tot expressie worden gebracht in de tumor micro-omgeving.

1.1.6.4 Bijzonderheden

Pembrolizumab wordt door het Zorginstituut beoordeeld op verzoek van de minister van VWS vanwege plaatsing in de 'pakketsluit' voor intramurale geneesmiddelen.

1.2 **Vraagstelling literatuuronderzoek**

1.2.1 *Vraagstelling*

Wat is de therapeutische waarde van pembrolizumab (Keytruda®) bij niet-kleincellig longkanker met PD-L1-expressie vergeleken met docetaxel?

1.2.2 *Patiëntenpopulatie*

Patiënten met NSCLC (plaveiselcel en niet-plaveiselcelhistologie) die ten minste 1 eerdere behandellijn met chemotherapie voor gevorderde ziekte hebben gehad en met een tumor met PD-L1-expressie.

1.2.3 *Interventie*

Pembrolizumab

1.2.4 *Behandeling waarmee wordt vergeleken*

In een eerdere beoordeling bij de indicatie NSCLC met plaveiselcelhistologie heeft het Zorginstituut geconcludeerd dat nivolumab een therapeutische meerwaarde heeft vergeleken met docetaxel. Inmiddels is nivolumab ook geregistreerd voor patiënten met niet-plaveiselcel NSCLC. Een vergelijking tussen pembrolizumab en nivolumab is daarom aangewezen.

1.2.5 *Relevante uitkomstmaten*

Cruciale uitkomstmaat voor effectiviteit is de overlevingsduur. Hiervoor kan algehele overleving (OS) worden gemeten. Progressievrije overleving (PFS), gedefinieerd als tijd van randomisatie tot hetzij ziekteprogressie hetzij dood ongeacht oorzaak, beschouwen we als een surrogaatuitkomstmaat voor overleving. Indien er gegevens over OS beschikbaar zijn, zal rapportage van PFS slechts descriptief zijn en niet middels GRADE beoordeeld. Tevens zijn ernstige ongunstige effecten een cruciale uitkomstmaat. Hiervoor analyseren we de incidentie van graad 3-5 ongunstige effecten en aantal stakers als gevolg van ongunstige effecten. De commissie Beoordeling Oncologische Middelen (cieBOM) van de Nederlandse Vereniging voor Medische Oncologie (NVMO) hanteert voor de grens voor een positief advies een puntschatting van de relatieve effecten (hazard ratio) van ten minste 0,70 op overleving of een verlenging van mediane overleving van ten minste drie maanden.¹⁴

Kwaliteit van leven beschouwen we als cruciale uitkomstmaat. Voor de generieke kwaliteit van leven zijn diverse instrumenten beschikbaar zoals de EQ-5D. Hierin wordt de levenskwaliteit beoordeeld in vijf dimensies (mobiliteit, zelfzorg, gebruikelijke activiteiten, pijn/ongemak en angst/depressie). Voor kankerspecifieke kwaliteit van leven zijn instrumenten beschikbaar zoals de EORTC-QLQ C30 en de FACT.

Ziekteprogressie dient radiologisch te worden bepaald middels de RECIST criteria.^{15,16}

Tumorrespons (complete respons, partiële respons en stabiele ziekte) is eveneens gedefinieerd volgens de RECIST criteria. De 'overall response rate' is de som van complete en partiële respons. Deze uitkomstmaat is niet doorslaggevend voor besluitvorming en daarom geclassificeerd als 'niet belangrijk'. Deze uitkomstmaat zal wel worden gerapporteerd, maar niet verder middels GRADE worden beoordeeld.

1.2.6 *Vereiste methodologische studiekekenmerken*

Voor deze behandeling zijn RCT's vereist.

2 Zoekstrategie & selectie van geschikte studies

2.1 Zoekstrategie

Bij de beoordeling werd gebruik gemaakt van de Samenvatting van de productkenmerken (SPC) van het registratiedossier en de European Public Assessment Report (EPAR) van de European Medicines Agency (EMA). Tevens is er op 27 juli 2016 een literatuursearch verricht met de zoektermen:

(pembrolizumab OR lambrolizumab OR MK-3475 OR nivolumab) AND (lung) AND (study OR trial)

2.2 Databases & websites

De literatuursearch is doorgevoerd in Medline en de Cochrane Library zonder restricties voor periode.

De websites van de volgende organisaties zijn gescreend betreffende richtlijnen voor niet-kleincellig longkanker: oncoline, NVMO, ESMO.

2.3 Selectiecriteria en beoordelingsmethode

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

RCT's met pembrolizumab en/of nivolumab zijn geïnccludeerd. Fase 1 en 2-studies zijn geëxcludeerd.

Voor de beoordeling is gebruik gemaakt van de GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) systematiek.¹⁷

3 Resultaten

3.1 Resultaten literatuursearch

Er is 1 studie geïnccludeerd op basis van de literatuursearch voor de vergelijking tussen pembrolizumab en docetaxel.¹⁸ Er zijn twee studies geïnccludeerd voor de vergelijking met nivolumab.^{19,20} De kenmerken van de geselecteerde studies zijn weergegeven in bijlage 3. De geëxcludeerde studies zijn weergegeven in bijlage 4. De geïnccludeerde richtlijnen en overige bronnen zijn weergegeven in bijlage 5.

3.2 Gunstige effecten

Vergelijking met docetaxel

Studieopzet

Pembrolizumab is in één fase 3 RCT 'KEYNOTE-010' onderzocht (open label), waarbij het is vergeleken met docetaxel. 1034 patiënten met NSCLC (zowel plaveiselcel- als niet-plaveiselcelhistologie) en ECOG 0-1 die ten minste één eerdere behandeling met een platinumbevattend chemotherapiedoublet hadden ontvangen (of van toepassing zijnde TKI voor EGFR-activerende mutaties of ALK translocaties) werden geïnccludeerd. Tevens moesten patiënten een tumor met aangetoonde PD-L1-expressie (uitgedrukt als *tumour proportion score* [TPS] $\geq 1\%$) hebben. Het testen op PD-L1 was noodzakelijk behalve als het nemen van een biopt niet mogelijk was. Er waren drie parallelle armen in de studie: pembrolizumab 2 mg/kg, 10 mg/kg en docetaxel. De driewekelijkse behandeling duurde 24 maanden of tot ziekteprogressie, niet-tolereerbare bijwerkingen of terugtrekking uit de studie. Crossover na docetaxelbehandeling was niet toegestaan. Primaire uitkomstmaten waren overall survival (OS) en progressievrije overleving (PFS) voor zowel de ITT-populatie als die met een TPS van $\geq 50\%$. Geprespecificeerde subgroepanalyse zijn uitgevoerd op leeftijd, geslacht, EGFR- en ECOG-status en leeftijd van tumorsample (biopt prospectief of in retrospect beoordeeld op PD-L1-expressie). Er is een post hoc subgroepanalyse van tumorhistologisch type uitgevoerd. Mediane follow-up was 13,1 maanden.

Baselinekarakteristieken

Een overzicht van de baselinekarakteristieken is opgenomen in bijlage 1. Hierin staan ter vergelijking ook de kenmerken van de patiënten in de twee geïnccludeerde nivolumabstudies. Patiënten in de KEYNOTE-010 zijn 62 jaar (mediaan) en 61% is man. De patiëntkenmerken zijn goed verdeeld over de drie armen. 70% van de patiënten heeft een tumor met niet-plaveiselcel- en 19% plaveiselcelhistologie (rest onbekend). Ongeveer een derde heeft ECOG performance status 0 en tweederde ECOG PS 1. Iets meer dan de helft van de patiënten heeft PD-L1-expressie (TPS) tussen de 1 en 50%. 86% van de patiënten heeft EGFR-wildtype, minder dan 8% heeft een aangetoonde EGFR-mutatie (rest onbekend), en minder dan 1% een aangetoonde ALK-translocatie (9% onbekend; 90% geen ALK-translocatie). 69% van de patiënten ontving pembrolizumab als tweedelijnsbehandeling; 22% als derde lijn en 8% vierde lijn of hoger.

Resultaten

In tabel 1 zijn de gevonden effectschattingen weergegeven. Hierin staan ook de uitkomsten van de GRADE-beoordeling. De afwegingen die hierbij zijn gemaakt worden in de discussie besproken. Van de uitkomsten met betrekking tot de gunstige effecten rapporteren we hier alleen de overleving. De secundaire, klinisch minder relevante uitkomstmaten PFS en ORR zijn opgenomen in bijlage 2.

Tabel 1: Uitkomsten en GRADE-beoordeling

Beoordeling kwaliteit van bewijs							Aantal patiënten		Effect		Kwaliteit van bewijs	Importantie
Aantal studies	Studieopzet	Risk of bias (Bijlage 6)	Inconsistentie	Indirect bewijs	Imprecisie	Andere factoren	pembrolizumab 2 mg/kg	docetaxel	Relatief (95% CI)	Absoluut (95% CI)		
Algehele overleving (ITT: TPS≥1%) (follow up: mediaan 13.1 maanden)												
1	gerandomiseerde trial	niet ernstig ¹	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^{2,6}	niet gevonden	Mediaan OS (95% BI): 10,4 maanden (9,4-11,9)	Mediaan OS (95% BI): 8,5 maanden (6,4-10,7)	Verschil: 1,9 maanden		⊕⊕⊕○ REDELIJK	CRUCIAAL
							172/344 (50.0%)	150/343 (43.7%)	HR 0.71 (0.58 tot 0.88)			
Algehele overleving (subgroep: TPS≥50%) (follow up: mediaan 13.1 maanden)												
1	gerandomiseerde trial	niet ernstig ^{1,4}	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig ^{3,6}	niet gevonden	Mediaan OS (95% BI): 14,9 maanden (10,4-NR)	Mediaan OS (95% BI): 8,2 maanden (6,4-10,7)	Verschil: 6,7 maanden		⊕⊕⊕⊕ HOOG	CRUCIAAL
							58/139 (41.7%)	86/152 (56.6%)	HR 0.54 (0.38 tot 0.77)			
Incidentie patiënten met ernstige (graad 3-5) ongunstige effecten (follow up: mediaan 13.1)												
1	gerandomiseerde trial	niet ernstig ¹	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig ⁶	niet gevonden	43/339 (12.7%)	109/309 (35.3%)	RR 0.36 (0.26 tot 0.49)	226 minder per 1.000 (van 180 minder tot 261 minder)	⊕⊕⊕⊕ HOOG	CRUCIAAL
Incidentie patiënten dat de behandeling staakt als gevolg van ongunstige effecten (follow up: mediaan 13.1)												
1	gerandomiseerde trial	niet ernstig ¹	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^{5,6}	niet gevonden	15/339 (4.4%)	31/309 (10.0%)	RR 0.44 (0.24 tot 0.80)	56 minder per 1.000 (van 20 minder tot 76 minder)	⊕⊕⊕○ REDELIJK	CRUCIAAL

CI: Confidence interval; HR: Hazard Ratio; RR: Risk ratio; NR: not reached
Voetnoten op volgende pagina

(Tabel 1: vervolg)

1. De studie is niet geblindeerd. Voor algehele overleving, graad 3-5 ongunstige effecten en staken als gevolg van ongunstige effecten zal dit naar verwachting niet tot substantiële bias leiden. Ondanks het gebrek aan blinding is het risico op bias klein voor beschouwing van de objectief te meten uitkomstmaat algehele overleving. Wel hebben in de docetaxel-arm 34 patiënten (10%) direct na randomisatie hun consent ingetrokken tegenover 15 patiënten (2%) in de pembrolizumabarmen. De auteurs van de publicatie speculeren dat deze patiënten elders anti-PD1-behandeling zochten. Het is niet duidelijk in hoeverre dit tot bias heeft geleid van de effectschatting. In de studies naar nivolumab was het percentage dropout in de docetaxelarm 4% (plaveiselcel) en 8% (niet-plaveiselcel). We zien hierbij onvoldoende aanwijzingen voor een risico op bias om daarop te downgraden. Samengenomen hebben we niet gedowngrade voor risk of bias.
2. De puntschatting en het betrouwbaarheidsinterval voor de ITT populatie (TPS \geq 1%) voldoen niet aan de klinische relevantiegrens HR van 0,7 en het verschil in mediane overleving is kleiner dan 3 maanden en voldoet daarmee niet aan de Paskwil-criteria. Wel kruist het betrouwbaarheidsinterval deze grens van klinische relevantie, waardoor we onzeker zijn of er sprake is van een klinisch relevant effect. Daarom hebben we met 1 stap gedowngrade voor imprecisie.
3. Bij de subgroep met TPS \geq 50% is de grootte van het effect klinisch relevant. Er is enige imprecisie omdat het betrouwbaarheidsinterval van de HR de klinische relevantiegrens van 0,70 kruist, maar gezien het grote, klinisch relevante verschil in mediane overleving hebben we niet gedowngrade hierop
4. Het betreft een subgroepanalyse, maar deze analyse was vooraf gespecificeerd. Daarom hebben we hiervoor niet gedowngrade.
5. Er is een breed betrouwbaarheidsinterval, dat, bij het hanteren van een grens voor klinische relevantie van het RR van 0,75, leidt tot een imprecieze schatting. Daarnaast is de incidentie van stakers klein waardoor een gering verschil hierin het effect sterk kan beïnvloeden.
6. Er is maar één studie, maar deze was adequaat gepowered. Daarom hebben we hiervoor niet gedowngrade.

De behandeling met 2 mg/kg pembrolizumab is geregistreerd. Daarom zal de effectiviteit zoveel mogelijk worden besproken voor deze dosering.

Mediane behandelduur was 3,5 maanden met pembrolizumab en 2,5 maanden met docetaxel. Uit de analyse blijkt een statistisch significant voordeel op algehele overleving voor pembrolizumab 2 mg/kg en 10 mg/kg vergeleken met docetaxel. Het verschil in mediane overleving tussen pembrolizumab 2 mg/kg en docetaxel was 1,9 maanden. Het verschil in effectiviteit tussen de 2 mg/kg en 10 mg/kg pembrolizumabgroepen was klein (95% BI's van de HR's zijn 0,58-0,88 resp. 0,49-0,75). Het effect op OS is statistisch significant bij zowel de 2 mg/kg als de 10 mg/kg-pembrolizumabgroep.

Een vooraf gespecificeerde primaire analyse betrof de subgroep patiënten met TPS \geq 50% (n=139). Uit deze analyse bleek een langere overleving voor de groep patiënten met TPS \geq 50% dan voor de ITT-populatie met TPS \geq 1%. Het verschil in deze subgroep in mediane overleving tussen pembrolizumab 2 mg/kg en docetaxel was 6,7 maanden (HR=0,54 (95% BI: 0,38-0,77)). Het verschil lijkt te kunnen worden toegeschreven aan een langere overleving van patiënten behandeld met pembrolizumab; de mediane overleving bij behandeling met docetaxel is bij beide groepen vergelijkbaar. Voor patiënten met een TPS 1-50% (n=206) bleek op basis van een niet gespecificeerde subgroepanalyse (waarbij 2 en 10 mg/kg gepoold waren) een HR van 0,76 (95% BI: 0,60-0,96; mediane overleving niet gerapporteerd).

Andere niet vooraf gespecificeerde subgroepanalyses (waarbij de 2 en 10 mg/kg-groepen zijn gepoold) laten een meer uitgesproken effect zien bij patiënten met niet-plaveiselcelhistologie (n=708; HR: 0,63; 95% BI: 0,50-0,79) dan bij patiënten met plaveiselcelhistologie (n=222; HR: 0,74; 95% BI: 0,50-1,09).

De effectiviteit van pembrolizumab bij patiënten met EGFR-mutaties wijkt in opvallende mate af van de overige subgroepen: voor OS is de HR hiervoor 0,88 (95% BI: 0,45-1,70) en voor PFS 1,79 (95% BI: 0,94-3,42). Er zijn ook andere subgroepen waarbij voor PFS geen duidelijke effectiviteit is te zien (vrouwen, ECOG 0, TPS 1%-49%, niet-rokers), maar deze groepen zijn, in tegenstelling tot EGFR-status, op OS wel (bijna) statistisch significant. De interpretatie van deze gegevens is echter beperkt omdat het om ongeplande subgroepanalyses gaat waarvoor in de studieopzet niet is gepowered.

Kwaliteit van leven is summier gerapporteerd. Op de EORTC-QLQ-LC13 schaal rapporteerden patiënten behandeld met pembrolizumab op de meeste domeinen een verbetering van kwaliteit van leven, terwijl patiënten behandeld met docetaxel een verslechtering rapporteerden. Op sommige domeinen was het verschil tussen pembrolizumab en docetaxel statistisch significant, maar er wordt niet gerapporteerd op welke domeinen, en ook niet of deze verschillen ook klinisch relevant zijn. De EQ5D is ook gemeten maar wordt niet gerapporteerd, hoewel wel aangegeven is dat deze resultaten in dezelfde lijn liggen als die van de EORTC.²¹

Vergelijking met nivolumab

Nivolumab is in twee RCT's onderzocht, waarvan één met patiënten met NSCLC met plaveiselhistologie ('CHECKMATE-017') en één met niet-plaveiselcelhistologie ('CHECKMATE-057').^{19,20} De CHECKMATE-017 is door ZIN en de cieBOM beoordeeld.^{8,11,12} Verschillen in de opzet tussen beide studies waren verder dat in de CHECKMATE-057 nivolumab ook als derdelijnsbehandeling was toegestaan.

In bijlage 1 is een overzicht van de belangrijkste baselinekarakteristieken van de

studies opgenomen. Opvallende verschillen zijn een grotere proportie derde (22%)- en vierdelijns (of latere – 8%) behandelingen van pembrolizumab vergeleken met nivolumab plaveiselcel (0%) en niet-plaveiselcel (11% derdelijns resp. 0% laterelijns) en een relatief grote proportie patiënten van Aziatisch ras bij pembrolizumab. Driekwart van de patiënten zijn man bij de ene nivolumab-studie (plaveiselcel) tegenover ongeveer de helft bij de andere (niet-plaveiselcel). In de pembrolizumabstudie is de proportie mannen 61%. EGFR-mutaties of ALK-translocaties zijn moeilijk te vergelijken omdat deze veel minder vaak voorkomen bij plaveiselcel- dan bij niet-plaveiselcelcarcinomen. In de pembrolizumabstudie zijn alleen patiënten geïnccludeerd met PD-L1-expressie, terwijl bij de nivolumabstudies patiënten zijn geïnccludeerd ongeacht PD-L1-expressie. Het is onduidelijk in hoeverre de gebruikte assays (en percentage PD-L1-expressie) in de studies onderling vergelijkbaar zijn. Tenslotte zijn in de pembrolizumabtrial twee groepen met verschillende doseringen gepoold, terwijl alleen voor de eerste een doseringsadvies is vastgesteld in het registratieproces.

Pembrolizumab en nivolumab zijn indirect te vergelijken door de subgroepen plaveiselcel en niet-plaveiselcel uit de pembrolizumabstudie te vergelijken met de relevante subgroepen met PD-L1-expressie uit beide nivolumabstudies (tabel 2). Bij de interpretatie spelen de verschillen in studieopzet, baselinekarakteristieken en de noodzaak voor het gebruik van niet geprespecificeerde (kleine) subgroepen een rol. Deze beperkingen zijn dusdanig zwaarwegend dat een formele, valide beoordeling (al dan niet middels GRADE) niet valide is. Met inachtneming van deze beperkingen lijken de puntschattingen en betrouwbaarheidsintervallen voor algehele overleving overeen te komen.

Tabel 2: Indirecte vergelijking van gunstige effecten van pembrolizumab (subgroepen plaveiselcel en niet plaveiselcel uit KEYNOTE-010) en nivolumab subgroepen met PD-L1-expressie (plaveiselcel: CHECKMATE-017; niet-plaveiselcel: CHECKMATE-057) vergeleken met docetaxel

	KEYNOTE-010 ¹⁸		CHECKMATE-017 & -057 ^{19,20}	
	pembrolizumab**	docetaxel	nivolumab	docetaxel
Plaveiselcel	n=156	n=66	n=63	n=56
HR (95% BI)*	0,74 (0,50-1,09)		0,69 (0,45-1,05)	
Niet-plaveiselcel	n=484	n=240	n=123	n=123
HR (95% BI)*	0,63 (0,50-0,79)		0,59 (0,43-0,82)	

* De absolute (mediane) overleving per arm is niet gerapporteerd voor de subgroepen

** 2 doseringsarmen (2 mg/kg en 10 mg/kg) gepoold

3.3

Ongunstige effecten

Vergelijking met docetaxel

De incidentie van graad 3-5 ongunstige geneesmiddelgerelateerde effecten was 12,7% bij 2 mg/kg pembrolizumabbehandeling en 35,3% bij docetaxelbehandeling. Dit komt neer op een relatief risico van 0,36 (95% BI: 0,26-0,49) en een number needed to harm van -5 (95% BI: -3,4 - -6,2). Ongunstige effecten leidden tot het staken van de behandeling bij 4,4% van de patiënten behandeld met 2 mg/kg pembrolizumab en bij 10,0% van de patiënten behandeld met docetaxel. Dit komt overeen met een relatief risico van 0,44 (95% BI: 0,24-0,80) en een Number Needed to Treat van 17,9 (tabel 1).

(Zeer) vaak gemelde graad 3-5 ongunstige effecten in de docetaxel-arm waren onder andere febriële neutropenie (4,9%), neutropenie (12,3%) en leukopenie (2,6%). Deze ernstige ongunstige effecten zijn niet gemeld bij patiënten die behandeld werden met 2 mg/kg pembrolizumab. Het enige vaakvoorkomende graad 3-5 ongunstige effect dat vaker optrad in de 2 mg/kg pembrolizumab-arm dan in de docetaxel-arm was pneumonitis (respectievelijk 1,8% vs. 0,3%) (tabel 3). Dood als gevolg van de behandeling trad op in drie patiënten in de pembrolizumab 2 mg/kg groep (pneumonitis (n=2) en pneumonie) en vijf patiënten in de docetaxel groep (acuut cardiaal hartfalen, dehydratie, febriële neutropenie, interstitiële longziekte en luchtweginfectie).¹⁸

Ongunstige effecten (graad 1-5) werden bij 2 mg/kg pembrolizumabbehandeling gerapporteerd bij 63% van de patiënten en bij docetaxelbehandeling bij 81% van de patiënten (tabel 3).¹⁸ Immuungerelateerde ongunstige effecten (graad 1-5) werden vaker gemeld bij behandeling met 2 mg/kg pembrolizumab dan bij behandeling met docetaxel, zoals pneumonitis (4,1% vs. 1,0%), hyperthyreoïdie (2,9% vs. 0%), hypothyreoïdie (7,4% vs. 0%)

Vergelijking met nivolumab

De frequenties van graad 1-5 en graad 3-5 ongunstige effecten bij behandeling met 2 mg/kg pembrolizumab en 3 mg/kg nivolumab komen overeen (graad 1-5: 63% vs. 58-69%; graad 3-5: 12,7% vs. 7-10%), evenals het percentage stakers dat de studies stopten als gevolg van ongunstige effecten (4,4% vs. 3-10%). De frequenties van graad 1-5 ongunstige effecten en het percentage stakers dat de studies stopten als gevolg van ongunstige effecten in de docetaxel-armen van de pembrolizumab- en nivolumabstudies komen eveneens heel erg overeen. De frequenties van graad 3-5 ongunstige effecten in de docetaxel-armen van de nivolumabstudies (54-55%) waren echter hoger dan in de pembrolizumabstudie (35%). Mogelijk wordt dit verschil veroorzaakt doordat ernstige (graad 3-5) neutropenie vaker optrad in de docetaxel-armen van de nivolumabstudies (30% en 27%) dan in de docetaxelarm van de pembrolizumabstudie (12,3%).¹⁸⁻²⁰

Ondanks dat de indirecte vergelijking tussen pembrolizumab en nivolumab onvoldoende valide is, lijken de bijwerkingenprofielen van beide middelen overeen te komen. Bovendien blijkt uit de SmPCs van pembrolizumab en nivolumab dat beide middelen vooral geassocieerd worden met immuungerelateerde bijwerkingen. De meesten hiervan, waaronder ernstige reacties, verdwenen na starten van geschikte medische behandeling of staken van pembrolizumab en nivolumab. De meest voorkomende bijwerkingen (>10%) van pembrolizumab en nivolumab zijn diarree (12% vs. 13%), misselijkheid (11% vs. 13%), pruritus (18% vs. 14%), (huid)uitslag (19% vs. 19%), artralgie (10% vs. ≥1%, <10%), vermoeidheid (24% vs. 34%) en verminderde eetlust (≥1%, <10% vs. 10%). Voor zowel pembrolizumab als nivolumab geldt dat het merendeel van de gemelde bijwerkingen een ernst van graad 1 of 2 had.^{22,23}

3.4 Ervaring, toepasbaarheid en gebruiksgemak

Zowel met nivolumab als pembrolizumab is de ervaring beperkt. De ervaring met docetaxel is ruim (bijlage 2; tabel 4). Alle drie middelen worden intraveneus toegediend; pembrolizumab en docetaxel eenmaal per 3 weken en nivolumab eens per twee weken.²³⁻²⁵ Het gebruiksgemak is dus iets minder groot bij gebruik van nivolumab, maar dit beschouwen we niet als van doorslaggevende relevantie zijnde.

De toepasbaarheid tussen pembrolizumab en nivolumab is vergelijkbaar. Bij beide middelen zijn er beperkingen in de toepasbaarheid vanwege immuungerelateerde effecten. Beide middelen zijn niet onderzocht bij patiënten met ECOG performance

status 2 of hoger. Docetaxel kan wel worden toegepast bij patiënten met ECOG performance status 2, maar er is sprake van belangrijke contra-indicaties (leverfunctiestoornis en neutropenie) en interacties (op het niveau van CYP3A4) die pembrolizumab en nivolumab niet kennen. Ook kunnen er bij gebruik van docetaxel overgevoelighedsreacties optreden direct na toediening. Premedicatie met orale corticosteroïden kan nodig zijn. Samengevat is de toepasbaarheid van pembrolizumab en nivolumab groter dan die van docetaxel, met uitzondering van performance score waarbij docetaxel een duidelijk breder toepassingsgebied heeft.

Tabel 3: Frequent voorkomende ($\geq 10\%$) en ernstige (graad 3-5) ongunstige effecten van pembrolizumab vergeleken met docetaxel

	KEYNOTE-010 ¹⁸			
	<i>meest frequent: $\geq 10\%$ van de patiënten</i>		<i>ernstig: graad 3, 4 of 5 volgens CTAE, versie 4.0 bij $>1\%$ van de patiënten</i>	
	<i>pembrolizumab</i> (n=339) n (%)	<i>docetaxel</i> (n=309) n (%)	<i>pembrolizumab</i> (n=339) n (%)	<i>docetaxel</i> (n=309) n (%)
vermoeidheid	46 (13,6)	76 (24,6)	4 (1,2)	11 (3,6)
verminderde eetlust	46 (13,6)	49 (15,9)		
misselijkheid	37 (10,9)	45 (14,6)		
diarree	24 (7,1)	56 (18,1)	2 (0,6)	7 (2,3)
asthenie	20 (5,9)	35 (11,3)	1 (0,3)	6 (1,9)
stomatitis	13 (3,8)	43 (13,9)		
anemie	10 (2,9)	40 (12,9)	3 (0,9)	5 (1,6)
alopecie	3 (0,9)	101 (32,7)		
neutropenie	1 (0,3)	44 (14,2)		38 (12,3)
pneumonitis			6 (1,8)	1 (0,3)
pneumonie			3 (0,9)	4 (1,3)
dyspneu			2 (0,6)	4 (1,3)
verlaagd aantal neutrofielen				19 (6,1)
febriele neutropenie				15 (4,9)
verlaagd aantal witte bloedcellen				10 (3,2)
leukopenie				8 (2,6)

Afkortingen: CTAE: Common Terminology for Adverse Events.

Vetgedrukte getallen zijn incidenties van ongunstige effecten die $\geq 10\%$ voorkomen; niet-vetgedrukte getallen komen overeen met een incidentie $< 10\%$.

3.5

Discussie

Vergelijking met docetaxel

Uit de RCT waarin pembrolizumab en docetaxel zijn vergeleken blijkt een statistisch significant verschil in overleving voor patiënten met stadium IIIB/IV NSCLC die tenminste een eerdere behandeling hebben gehad met platinumbevattende chemotherapie, ECOG performance score 0-1 en met PD-L1-expressie ($\geq 1\%$).

Het mediane verschil van 1,9 maanden en de HR van 0,71 (95% BI: 0,58-0,88) voldoen echter niet aan de PASKWIL-criteria. (tabel 1).

Voor de geprespecificeerde subgroepanalyse bij patiënten met $TPS \geq 50\%$ is er wel een klinisch relevant verschil gevonden: het verschil in mediane overleving tussen pembrolizumab en docetaxel is 6,7 maanden, met een HR van 0,54 (95% BI: 0,38-0,77). Dit voldoet aan de PASKWIL-criteria. Omdat ook de interne en externe

validiteit van de studie goed zijn, leidt dit tot veel vertrouwen in de schatting van het gevonden effect bij patiënten met $TPS \geq 50\%$ (tabel 1).

De KEYNOTE-010-studie is opgezet vanuit de rationale dat pembrolizumab werkzaam is bij PD-L1-positieve tumoren ongeacht histologisch subtype. Deze aanname kan niet goed op basis van de studie worden bevestigd omdat de effectschattingen van de subgroep patiënten met plaveiselcelhistologie omgeven zijn door een vrij groot betrouwbaarheidsinterval. De studie is dus waarschijnlijk niet voldoende gepowered om hierover met voldoende mate van zekerheid uitspraak te doen.

Het effect op overleving lijkt voor de subgroep patiënten met EGFR-mutaties aanzienlijk minder groot te zijn dan voor de hele studiebevolking. Omdat het gaat om een post hoc subgroepenanalyse is de interpretatie van dit resultaat beperkt, maar lijkt een terughoudende toepassing bij deze patiënten en meer onderzoek hiernaar wenselijk.

Er is veel vertrouwen in het minder vaak voorkomen van ernstige (graad 3-5) ongunstige effecten bij toepassing van pembrolizumab vergeleken met docetaxel (tabel 1). Ernstige (graad 3-5) neutropenie, febrile neutropenie en leukopenie traden vaak op in de docetaxel-arm, maar niet in de pembrolizumab-arm. Gezien het grote relatieve verschil tussen de incidenties ernstige ongunstige effecten en het bijbehorende betrouwbaarheidsinterval vinden we dit verschil klinisch relevant.

We hebben een redelijk vertrouwen in de uitkomst dat er minder patiënten de behandeling met pembrolizumab staken als gevolg van ongunstige effecten (tabel 1). Het relatief risico was groot (0,44). Het vertrouwen wordt beperkt vanwege de kleine absolute incidentie van patiënten die stakten, waardoor deze effectschatting instabiel is. Bovendien is het betrouwbaarheidsinterval erg breed.

Kwaliteit van leven is slechts summier gerapporteerd (in de EPAR). De resultaten wijzen op een numeriek betere kwaliteit van leven voor pembrolizumab vergeleken met docetaxel, maar het is niet duidelijk in hoeverre deze verbetering klinisch relevant is. Meewegende dat er minder graad 3-5 ernstige geneesmiddelgerelateerde ongunstige effecten optreden bij pembrolizumab dan bij docetaxel lijkt het aannemelijk dat de kwaliteit van leven bij patiënten met pembrolizumab ten minste even goed is vergeleken met docetaxel.

Concluderend: Het hoge vertrouwen in het effect dat ernstige ongunstige effecten minder vaak voorkomen bij pembrolizumab dan bij docetaxel vinden we zwaarwegend in de afweging van de therapeutische waarde van pembrolizumab vergeleken met docetaxel. Het overlevingsvoordeel voldoet niet aan de PASKWIL-criteria voor de patiënten met $TPS \geq 1\%$, maar we hebben er wel veel vertrouwen in dat patiënten minder vaak ernstige geneesmiddelgerelateerde ongunstige effecten hebben. Deze effecten samen genomen maakt dat we concluderen dat pembrolizumab een therapeutische meerwaarde heeft voor patiënten met $TPS \geq 1\%$ vergeleken met docetaxel.

Omdat pembrolizumab alleen aangetoond effectief is bij patiënten met PD-L1-expressie, is het van belang dat bij alle patiënten die in aanmerking komen voor immunotherapie door middel van een *companion diagnostic* (de mate van) PD-L1-expressie wordt bepaald. Dit dient op gestandaardiseerde en gevalideerde wijze plaats te vinden.

Vergelijking met nivolumab

Hoewel er uit de resultaten voor pembrolizumab en nivolumab op het oog vergelijkbare effectschattingen blijken voor zowel de gunstige als ongunstige effecten, is de indirecte vergelijking tussen beide middelen methodologisch onvoldoende valide en is het daarom niet mogelijk om te kunnen concluderen dat de middelen (ten minste) gelijkwaardig zijn voor patiënten met PD-L1-expressie. Dit komt door verschillen in studieopzet, kenmerken van de geïncludeerde patiënten in de verschillende studies alsmede de noodzaak van meerdere indirecte vergelijkingen van niet geprespecificeerde, kleine subgroepen. In de twee studies met nivolumab vs docetaxel en de hier besproken studie van pembrolizumab vs docetaxel zijn daarnaast verschillende afkapwaarden voor PD-L1 gebruikt: nivolumab is onderzocht bij patiënten ongeacht PD-L1 (subgroepanalyses voor PD-L1 $\geq 1\%$, $\geq 5\%$ en $\geq 10\%$) en pembrolizumab alleen bij PD-L1-positieve tumoren (subgroepen 1% - 49% en $\geq 50\%$). Vanwege deze verschillen is het ook niet mogelijk om te bepalen of de mate van PD-L1-expressie is in te zetten als predictieve factor voor effectiviteit bij de behandelkeuze tussen pembrolizumab of nivolumab.

3.6

Conclusie

Het overlevingsvoordeel voldoet niet aan de hier gehanteerde criteria voor klinische relevantie voor de patiënten met $TPS \geq 1\%$, maar wel voor de geprespecificeerde subgroep patiënten met $TPS \geq 50\%$. Wel hebben we er veel vertrouwen in dat patiënten minder vaak ernstige geneesmiddelgerelateerde ongunstige effecten hebben. Dat weegt zwaar mee in de afweging van de gunstige en ongunstige effecten. Daarom concluderen we dat pembrolizumab een therapeutische meerwaarde heeft voor patiënten met $TPS \geq 1\%$ vergeleken met docetaxel.

Pembrolizumab heeft een therapeutische meerwaarde vergeleken met docetaxel bij patiënten met NSCLC (plaveiselcel en niet-plaveiselcel), ECOG 0-1 en tumorexpressie van PD-L1 van $\geq 1\%$, die eerder zijn behandeld met ten minste een platinumbevattend doublet chemotherapie en, indien van toepassing met een relevante TKI.

De therapeutische waarde van pembrolizumab vergeleken met nivolumab is niet vast te stellen.

4 Stand van de wetenschap en praktijk

Pembrolizumab voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk voor de behandeling van volwassen patiënten met ECOG performance status 0-1 met lokaal gevorderd of gemetastaseerd (stadium IIIB/IV) niet-kleincellig longkanker met tumoren die PD-L1-expressie vertonen. Patiënten moeten ten minste één voorgaande behandeling met chemotherapie (waaronder platinumbevattende therapie) hebben ontvangen voor gevorderde of gemetastaseerde ziekte.

5 Literatuur

1. IKNL. Nederlandse Kankerregistratie. 2015. via <http://www.cijfersoverkanker.nl/>.
2. Reck M, Popat S, Reinmuth N, et al. Metastatic non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2014;25 Suppl 3:iii27-iii39.
3. Goldstraw P, Ball D, Jett JR, et al. Non-small-cell lung cancer. *Lancet* 2011;378:1727-40.
4. CBS. Bevolking; kerncijfers. 2014. via <http://statline.cbs.nl/StatWeb/publication/?VW=T&DM=SLNL&PA=37296ned&D1=a&D2=0,10,20,30,40,50,60,%28-1%29,I&HD=130605-0924&HDR=G1&STB=T>.
5. Landelijke werkgroep longtumoren. Richtlijn niet-kleincellig longcarcinoom versie 2.2. 2011. via <http://www.oncoline.nl/niet-kleincellig-longcarcinoom>.
6. WHO. Disability weights. 2004. via http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/daly_disability_weight/en/.
7. EMA. SPC pemetrexed (Alimta). 2014. via http://www.ema.europa.eu/docs/nl_NL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000564/WC500025611.pdf.
8. CieBOM. Nivolumab bij gevorderd plaveiselcelcarcinoom van de long. 2015. via <http://www.nvmo.org/files/adviezen%20commissie%20BOM/00%20-%20BOM-adviezen%20-%20Nivolumab%20bij%20NSCLCv2.pdf>.
9. Landelijke werkgroep longtumoren. Richtlijn niet-kleincellig longcarcinoom versie 2.3. 2015. via <http://www.oncoline.nl/niet-kleincellig-longcarcinoom>.
10. Pardoll DM. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. *Nat Rev Cancer* 2012;12:252-64.
11. Zorginstituut Nederland. Eerste rapportage nivolumab. 2015. via <https://www.zorginstituutnederland.nl/binaries/content/documents/zinl-www/documenten/publicaties/geneesmiddelbeoordelingen/2015/1509-eerste-rapportage-van-het-geneesmiddel-nivolumab-nivolumab-bms-bij-gevorderde-plaveiselcel-niet-kleincellige-longkanker/1509-eerste-rapportage-van-het-geneesmiddel-nivolumab-nivolumab-bms-bij-gevorderde-plaveiselcel-niet-kleincellige-longkanker/Eerste+rapportage+van+het+geneesmiddel+nivolumab+%28Nivolumab+BMS%29+bij+gevorderde+%28plaveiselcel%29+niet-kleincellige+longkanker.pdf>.
12. Zorginstituut Nederland. Pakketadvies nivolumab. 2015. via <https://www.zorginstituutnederland.nl/binaries/content/documents/zinl-www/actueel/nieuws/2015/advies-zorginstituut-longkankermiddel-nivolumab-tegen-huidige-prijs-niet-in-basispakket/advies-zorginstituut-longkankermiddel-nivolumab-tegen-huidige-prijs-niet-in-basispakket/zinl%3ADocument/1512-pakketadvies-nivolumab-opdivo/Pakketadvies+nivolumab+%28Opdivo%29.pdf>.

13. NVMO. Nivolumab bij gevorderd niet-plaveiselcelcarcinoom van de long. 2016. via
<http://www.nvmo.org/files/adviezen%20commissie%20BOM/Longcarcinoom/MO%20nr%206%20okt%202016%20-%20Nivolumab%20gevorderd%20niet-plaveiselcelcarcinoom%20van%20de%20long.pdf.pdf>.
14. NVMO. PASKWIL-criteria aangepast. Medische Oncologie 2016;12.
15. Therasse P, Ar buck SG, Eisenhauer EA, et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada. J Natl Cancer Inst 2000;92:205-16.
16. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). Eur J Cancer 2009;45:228-47.
17. Zorginstituut Nederland. Beoordeling stand van de wetenschap en praktijk (geactualiseerde versie). 2015. via
<https://www.zorginstituutnederland.nl/binaries/content/documents/zinl-www/documenten/publicaties/rapporten-en-standpunten/2015/1501-beoordeling-stand-van-de-wetenschap-en-praktijk/Beoordeling+stand+van+de+wetenschap+en+praktijk.pdf>.
18. Herbst RS, Baas P, Kim DW, et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. Lancet 2016;387:1540-50.
19. Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med 2015;373:1627-39.
20. Brahmer J, Brahmer J, Reckamp KL, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med 2015;aheadofprint May 31.
21. EMA. EPAR pembrolizumab. 2016. via
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/003820/WC500212039.pdf.
22. EMA. SPC pembrolizumab. 2016. via
http://www.ema.europa.eu/docs/nl_NL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003820/WC500190990.pdf.
23. EMA. SPC nivolumab plaveiselcel NSCLC. 2015. via
http://www.ema.europa.eu/docs/nl_NL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003840/WC500190648.pdf.
24. EMA. SPC pembrolizumab. 2016. via
http://www.ema.europa.eu/docs/nl_NL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003820/WC500190990.pdf.
25. EMA. SPC docetaxel. 2016. via
http://www.ema.europa.eu/docs/nl_NL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000073/WC500035264.pdf.

26. Garon EB, Rizvi NA, Hui R, et al. Pembrolizumab for the treatment of non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2015;372:2018-28.

27. EMA. EPAR nivolumab plaveiselcel NSCLC. 2015. via http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/003840/WC500190651.pdf.

28. EMA. EPAR nivolumab non-squamous NSCLC. 2016. via http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/003985/WC500205973.pdf.

Bijlage 1: Baselinekarakteristieken

	Herbst ¹⁸			Brahmer ²⁰ (plaveiselcel)			Borghaei ¹⁹ (niet-plaveiselcel)		
	Pembrolizumab 2 mg/kg (n=344)	Pembrolizumab 10 mg/kg (n=346)	Docetaxel (n=343)	Nivolumab (n=135)	Docetaxel (n=137)	Gemiddeld	Nivolumab (n=292)	Docetaxel (n=290)	Gemiddeld
Leeftijd (mediaan)	63	63	62	62	64	63	61	64	62
Mannen	62%	62%	61%	82%	71%	76%	52%	58%	55%
Ras									
- Blank	72%	72%	73%	90%	95%	93%	91%	92%	92%
- Aziatisch	21%	21%	21%	3%	1%	2%	3%	3%	3%
- Zwart	4%	2%	2%	4%	1%	3%	2%	3%	3%
- Onbekend/anders	3%	4%	4%	2%	2%	2%	3%	2%	3%
ECOG performance status									
- 0	33%	35%	34%	20%	27%	24%	29%	33%	31%
- 1	67%	65%	65%	79%	73%	76%	71%	67%	69%
Histologie									
- Squamous	22%	23%	19%	100%	100%	100%	100%	100%	100%
- Non-squamous	70%	71%	70%						
- Onbekend/anders	9%	7%	11%						
PD-L1 expressie									
- ≥50%	40%	44%	44%						
- 1-49%	60%	56%	56%	47%	41%		37%	35%	
- ≥1%	100%	100%	100%	40%	38%		42%	42%	
- <1%				13%	21%		21%	23%	
- Niet gemeten									
EGFR-status									
- Wild-type	85%	83%	86%						
- Mutant	8%	9%	8%				15%	13%	14%
- Onbekend	7%	8%	7%						
ALK-translocatie									
- Nee	89%	88%	90%						
- Ja	1%	1%	1%				4%	3%	4%
- Onbekend	10%	11%	9%						
Aantal voorgaande therapieën									
- 1	71%	68%	69%	99%	100%	100%	88%	89%	88%
- 2	19%	20%	22%	1%	0%	<1%	12%	11%	11%
- ≥3	8%	10%	8%						

Bijlage 2: Secundaire uitkomstmaten

Het verschil tussen pembrolizumab en docetaxel op PFS was niet statistisch significant voor de ITT-populatie maar wel voor de subgroep patiënten met een TPS van $\geq 50\%$: HR 0,59 (95% BI 0,44-0,78; tabel 1). In de ITT-populatie waren er ongeveer twee keer zoveel patiënten met een partiële of complete response bij pembrolizumab vergeleken met docetaxel.

In tabel 2 en 3 is de indirecte vergelijking tussen nivolumab en pembrolizumab weergegeven. Tabel 4 geeft de ervaring van pembrolizumab, nivolumab en docetaxel weer.

Tabel 1: Gunstige effecten van pembrolizumab vergeleken met docetaxel bij patiënten met NSCLC. ITT-populatie en geprespecificeerde analyse voor patiënten met TPS $\geq 50\%$

KEYNOTE-010 ¹⁸				
		Pembrolizumab 2 mg/kg n=344	Docetaxel n=343	Verskil
<i>secundaire eindpunten</i>				
Progressievrije overleving				
Mediaan, mnd (95% BI)	ITT	3,9 (3,1-4,1)	4,0 (3,1-4,2)	-0,1
	TPS $\geq 50\%$	5,0 (4,0-6,5)	4,1 (3,6-4,3)	0,9
HR (95% BI)	ITT	0,88 (0,74-1,05); p=0,07		
	TPS $\geq 50\%$	0,59 (0,45-0,78); p<0,0001		
Gepoolde HR (95% BI)*	ITT	0,85 (0,73-0,98)		
Overall response rate				
n	ITT	62	32	30
% (95% BI)	ITT	18,5% (14,1%- 22,5%)	9,3% (6,5%- 12,9%)	9,2%
p-waarde			0,0005	

*Groepen 2 mg/kg en 10 mg/kg pembrolizumab gepoold; n=690 (pembrolizumab)

Afkortingen: HR: hazard ratio; BI: betrouwbaarheidsinterval; mnd: maanden; NR: not reached

Tabel 2: Gunstige effecten van nivolumab vergeleken met docetaxel bij patiënten met subgroep plaveiselcel NSCLC en PD-L1 $\geq 1\%$ *

	KEYNOTE-010 ¹⁸		CHECKMATE-017 ²⁰	
	Pembrolizumab** n=76	Docetaxel n=66	Nivolumab n=63	Docetaxel n=56
<i>secundair eindpunt</i>				
Progressievrije overleving	0,86 (0,62-1,20)		0,67 (0,44-1,01)	
HR (95% BI)				

* De absolute (mediane) overleving per arm is niet gerapporteerd voor de subgroepen

** 2 doseringsarmen gepoold

Tabel 3: Gunstige effecten van nivolumab vergeleken met docetaxel bij patiënten met subgroep niet-plaveiselcel NSCLC en PD-L1 $\geq 1\%$ *

	KEYNOTE-010 ¹⁸		CHECKMATE-057 ¹⁹	
	Pembrolizumab** n=76	Docetaxel n=66	Nivolumab n=123	Docetaxel n=123
<i>secundair eindpunt</i>				
Progressievrije overleving	0,86 (0,71-1,03)		0,70 (0,53-0,94)	
HR (95% BI)				

* De absolute (mediane) overleving per arm is niet gerapporteerd voor de subgroepen

** 2 doseringsarmen gepoold

Tabel 4: Ervaring met pembrolizumab vergeleken met docetaxel^{22,23,25}

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

Bijlage 3: Overzicht geïncludeerde studies

Eerste auteur, jaar van publicatie	Type onderzoek, bewijsklasse, follow-up duur	Aantal patiënten	Patiëntkenmerken	Interventie en vergelijkende behandeling	Relevante uitkomstmaten
Herbst, 2015 ¹⁸	Fase 2/3, multicenter, RCT, bewijsklasse A2, follow-up mediaan 13,1 maanden [ITT]	N=1034	Patiënten met NSCLC (zowel plaveiselcel- als niet plaveiselcelhistologie), PD-L1 expressie op $\geq 1\%$ van de tumorcellen en ECOG 0-1 ≥ 18 jaar waarbij progressie optrad na ≥ 2 cycli platinumbevattende chemotherapie of na behandeling met een tyrosine kinase inhibitor als er sprake was van een EGFR-mutatie of een ALK-translocatie.	pembrolizumab 2 mg/kg om de 3 weken, n=345 vs. pembrolizumab 10 mg/kg om de 3 weken, n=346 vs. docetaxel 75 mg/m ² om de 3 weken, n=343	Primair <i>Overall survival</i> en progressievrije overleving voor TPS $\geq 1\%$ en voor subgroep TPS $\geq 50\%$ Secundair Veiligheid* (CTCAE, versie 4.0), <i>response rate</i> (RECIST, versie 1.1) en responsduur**
Brahmer, 2015 ²⁰	Fase 3, multicenter, open-label RCT, bewijsklasse A2, follow-up duur minimaal 11 maanden [ITT]	N=272	Patiënten met stadium IIIB of IV plaveiselcel NSCLC en ECOG 0-1 ≥ 18 jaar die in aanmerking komen voor chemotherapie omdat progressie optrad na behandeling met platinum-bevattende therapie. Behandelde stabiele hersenmetastasen en voorafgaande onderhoudstherapie met bijvoorbeeld EGFR tyrosine kinase remmers zijn toegestaan.	nivolumab 3 mg/kg om de 2 weken, n=135 vs. docetaxel 75 mg/m ² om de 3 weken, n=137	Primair <i>Overall survival</i> en <i>response rate</i> (RECIST, versie 1.1) Secundair Progressievrije overleving, veiligheid* (CTCAE, versie 4.0), effectiviteit volgens PD-L1 tumor expressie niveau, patiënt-gerapporteerde uitkomstmaat (LCSS en EQ-5D)***
Borghaei, 2015 ¹⁹	Fase 3, multicenter, open-label RCT, bewijsklasse A2, follow-up duur minimaal 13,2 maanden [ITT]	N=582	Patiënten met stadium IIIB of IV niet-plaveiselcel NSCLC en ECOG 0-1 ≥ 18 jaar die radiotherapie of chirurgische resectie hebben ondergaan én terugkeer of progressie van de ziekte vertonen tijdens of na behandeling met platinum-bevattende chemotherapie. Behandelde stabiele hersenmetastasen en voorafgaande of gelijktijdige behandeling met tyrosine kinase remmers in geval van EGFR-mutatie of ALK-translocatie zijn toegestaan.	nivolumab 3 mg/kg om de 2 weken, n=292 vs. docetaxel 75 mg/m ² om de 3 weken, n=290	Primair <i>Overall survival</i> Secundair Progressievrije overleving, <i>objective response rate</i> (RECIST, versie 1.1), effectiviteit volgens PD-L1 tumor expressie niveau, veiligheid* (CTCAE, versie 4.0), patiënt-gerapporteerde uitkomstmaat***

*: veiligheid werd bepaald bij alle patiënten die ten minste één dosis van pembrolizumab, nivolumab of docetaxel ontvingen; **: responsduur werd alleen geanalyseerd bij patiënten die een complete of partiële respons vertoonden volgens RECIST, versie 1.1; ***: analyse van patiënt-gerapporteerde uitkomsten is nog gaande; **ALK: CTCAE:** *Common Terminology Criteria for Adverse Events*; **ECOG:** Eastern Oncology Cooperative Group performance status; **EQ-5D:** *European Quality of Life-5 Dimensions questionnaire*; **ITT:** *intention-to-treat* populatie; **LCSS:** *Lung Cancer Symptom Scale*; **mITT:** *modified intention-to-treat*; **NSCLC:** *non-small-cell lung cancer*, niet-kleincellige longkanker; **Overall survival:** tijd van randomisatie tot dood, welke oorzaak dan ook; **PD-L1:** *programmed cell death ligand 1*; **Progressievrije overleving:** tijd van randomisatie tot radiologisch aangetoonde progressie van ziekte of dood, welke oorzaak dan ook; **RCT:** *randomized controlled trial*; **RECIST:** *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*; **Response rate:** percentage patiënten met complete of partiële respons volgens RECIST, versie 1.1; **Responsduur:** tijd van eerste bewijs van respons tot ziekteprogressie of dood.








Bijlage 4: Overzicht geëxcludeerde studies

Eerste auteur, jaar van publicatie	Reden van exclusie
Garon, 2015 ²⁶	Niet gerandomiseerde, fase 1-trial

Bijlage 5: Overzicht gebruikte richtlijnen en standaarden

Organisatie, ref	Datum	Titel
EMA ²²	2016	Samenvatting van de productkenmerken pembrolizumab
EMA ²¹	2016	European Public Assessment Report (EPAR) pembrolizumab (Variation)
EMA ²³	2015	Samenvatting van de productkenmerken nivolumab
EMA ^{27,28}	2015	European Public Assessment Report (EPAR) nivolumab
NVMO ⁸	2015	Nivolumab bij gevorderd plaveiselcelcarcinoom van de long
NVMO ¹³	2016	Nivolumab bij gevorderd niet-plaveiselcelcarcinoom van de long
Landelijke werkgroep longtumoren ⁵	2011	Richtlijn niet-kleincellig longcarcinoom (versie 2.2)
Landelijke werkgroep longtumoren ⁹	2015	Richtlijn niet-kleincellig longcarcinoom (versie 2.3)
ESMO ²	2014	Metastatic non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up

Bijlage 6: Risk of bias

Herbst 2016		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



Zorginstituut Nederland

Farmaco-Economisch rapport voor
pembrolizumab (Keytruda®) bij de
behandeling van gevorderd NSCLC met PD-L1
expressie

onderdeel van de initiële beoordeling van specialistische
geneesmiddelen

Datum 11 november 2016
Status Definitief

Colofon

Zaaknummer	2015115893
Volgnummer	2016103108
Contactpersoon	mevr. J. de Boer, arts, secretaris WAR CG +31 (0)20 797 85 23
Auteur(s)	mw. N. Dragt
Afdeling	Sector Zorg, afdeling Pakket
Fabrikant	MSD

Inhoud

Colofon—1

Samenvatting—5

1	Inleiding—7
1.1	Geregistreerde indicatie—7
1.2	Aandoening en verloop van de ziekte—7
1.3	Epidemiologie—8
1.4	Ziektebelasting—8
1.5	Onderzoeksvraag—9
1.6	Bijzonderheden—9
2	Methoden—11
2.1	Literatuurstudie—11
2.2	Keuze vergelijkende behandeling—15
2.3	Analyse techniek—16
2.4	Inputgegevens—18
2.4.1	Studiepopulatie—18
2.4.2	Effectiviteit—20
2.4.2.1	Klinische effecten—20
2.4.2.2	Utiliteiten—26
2.4.3	Kosten—29
2.4.3.1	Directe medische kosten—29
2.4.3.2	Directe niet-medische kosten—32
2.4.3.3	Indirecte niet-medische kosten—33
2.4.3.4	<u>Discussie kosten</u> :—33
2.4.3.5	<u>Conclusie kosten</u> —34
2.5	Validatie en gevoeligheidsanalyses—34
2.5.1	Validatie—34
2.5.2	Gevoeligheidsanalyses—35
2.5.2.1	Univariate gevoeligheidsanalyses—35
2.5.2.2	Probabilistische gevoeligheidsanalyses—37
2.5.2.3	Scenarioanalyses—39
3	Resultaten Farmaco-Economische evaluatie—41
3.1	Incrementele en totale effecten—41
3.2	Incrementele en totale kosten—41
3.3	Incrementele kosteneffectiviteitsratio 's—42
3.4	Gevoeligheidsanalyses—42
3.4.1	Univariate gevoeligheidsanalyses—42
3.4.2	Probabilistische gevoeligheidsanalyses—43
3.4.3	Scenario-analyses—44
4	Discussie en Conclusies—47
5	Literatuur—49

Samenvatting

In het kader van de pakketbeoordeling van specialistische geneesmiddelen zal Zorginstituut Nederland een advies uitbrengen over de effectiviteit en kosteneffectiviteit van pembrolizumab (Keytruda®) voor patiënten met gevorderd NSCLC met PD-L1 expressie.

Het farmaco-economisch onderzoek heeft als doel om bij bovengenoemde indicatie de kosteneffectiviteit van pembrolizumab in de dagelijkse praktijk te onderbouwen en te schatten.

Het Zorginstituut is tot de volgende conclusies gekomen.

Economische Evaluatie

De economische evaluatie is uitgevoerd door middel van een kostenutiliteitsanalyse. Daarbij is gebruik gemaakt van een gepartitioneerd survival model. De modelaannames, kostencategorieën en zorgconsumptie anders dan direct aan het geneesmiddel gerelateerd, zijn zoveel mogelijk gelijk gehouden aan die van een eerdere analyse van het middel nivolumab bij een zelfde indicatiegebied. De studieresultaten uit de pivotal klinische studie Keynote 010 gemeten over een periode van maximaal 100 weken zijn geëxtrapoleerd naar een tijdsperiode van 10 jaar. De analyse is uitgevoerd vanuit het maatschappelijk perspectief, echter zonder productiviteitsverliezen. Er is een discontering toegepast van 4% op toekomstige kosten en 1.5% op toekomstige effecten.

Vergelijkende behandeling

In de economische evaluatie is pembrolizumab vergeleken met docetaxel.

Effecten

De effecten van de behandelingen zijn uitgedrukt in voor kwaliteit van leven gecorrigeerde levensjaren (QALY) en gewonnen levensjaren (LYG). De aanvrager rapporteert een gemiddelde gezondheidssuitkomst van 1,35 QALY per patiënt door inzet van pembrolizumab. De totale gemiddelde gezondheidswinst is 0,61 QALY per patiënt ten opzichte van docetaxel.

Kosten

In het model zijn directe medische kosten, directe niet-medische kosten en indirecte niet-medische kosten opgenomen. De gemiddelde kosten per patiënt bedragen € 89.476. De gemiddelde incrementele kosten per patiënt bedragen € 68.626 ten opzichte van de kosten bij docetaxel. Het grootste deel van de kosten bestaat uit geneesmiddelkosten van pembrolizumab.

Kosteneffectiviteit

De aanvrager rapporteert incrementele kosteneffectiviteitsratios (ICERs) van € 82.000 per LYG en van € 112.953 per QALY ten opzichte van docetaxel.

De univariate gevoeligheidsanalyses laten zien dat het model vooral gevoelig is voor variatie van de parameters betrokken bij de extrapolatie van de overall survival (OS) van pembrolizumab en docetaxel. Parameters die relatief ook veel invloed hebben op de hoogte van de ICER zijn de kosten van het geneesmiddel pembrolizumab. Hieronder vallen de (extrapolatie van de) gemiddelde behandelduur en het rekenen zonder spillage.

De resultaten van de PSA zoals gerapporteerd door de fabrikant laten zien dat de

gemiddelde ICER van de 1000 simulaties die de fabrikant deed €113.129/ QALY bedroeg. De kans dat behandeling met pembrolizumab kosteneffectief is ten opzichte van docetaxel bij een grens van €80.000/QALY, is ongeveer 4%. Wanneer de prijs van pembrolizumab met iets meer dan 30% daalt, kan de ICER onder de grens van €80.000/QALY vallen.

Eindconclusie

Het Zorginstituut concludeert na advisering door de WAR dat de kosteneffectiviteit van pembrolizumab bij de behandeling van gevorderd NSCLC met PD-L1 expressie van voldoende methodologische kwaliteit is.

Zorginstituut Nederland acht bij een voor deze aandoening relevante referentiewaarde van €80.000 per QALY de kans dat hier sprake is van een kosteneffectieve interventie rond de 4% ligt.

De inhoudelijke bespreking is afgerond in de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) vergadering van 26 september 2016.

1 Inleiding

Ten behoeve van eventuele opname in het basispakket beoordeelt Zorginstituut Nederland pembrolizumab (Keytruda®) voor de behandeling van gevorderd NSCLC met PD-L1 expressie. De toetsing door Zorginstituut Nederland betreft de therapeutische waardebepaling, de budget impact en de bepaling van de kosteneffectiviteit, conform de Richtlijnen voor het uitvoeren van economische evaluaties in de gezondheidszorg. Het uitgangspunt voor de bepaling van de kosteneffectiviteit vormt de patiëntenpopulatie waarvoor pembrolizumab is geregistreerd en waarvoor Zorginstituut Nederland na advisering door de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) een therapeutische meerwaarde heeft vastgesteld.

Het Zorginstituut heeft de kosteneffectiviteitsanalyse beoordeeld, aan de hand van de volgende uitgangspunten:

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

Pembrolizumab wordt beoordeeld door het Zorginstituut op verzoek van de minister van VWS vanwege plaatsing in de 'pakketsluit' voor intramurale geneesmiddelen. Deze farmaco-economische beoordeling is samen met de beoordeling van de therapeutische waarde gebruikt om tot een oordeel over de vergoeding van pembrolizumab middels het basispakket te komen.

1.1 **Geregistreerde indicatie**

De geregistreerde indicatie van pembrolizumab luidt als volgt: 'behandeling van lokaal gevorderd of gemetastaseerd niet kleincellig longcarcinoom (NSCLC) bij volwassenen met tumoren die PD-L1-expressie vertonen en die ten minste één eerdere chemotherapie hebben ondergaan. Patiënten met EGFR- of ALK-positieve tumormutaties moeten ook een hiervoor goedgekeurde behandeling hebben ondergaan voor deze mutaties vóór behandeling met KEYTRUDA.¹

Pembrolizumab is tevens geregistreerd als monotherapie voor gebruik bij volwassenen voor de behandeling van gevorderd (inoperabel of gemetastaseerd) melanoom.¹

De kosteneffectiviteitsanalyse moet plaatsvinden bij de groep patiënten waarvoor in het farmacotherapeutisch rapport een therapeutische meerwaarde is geformuleerd.

1.2 **Aandoening en verloop van de ziekte**

Aandoening

Longkanker is de aanwezigheid van een kwaadaardig gezwel in de longen. Globaal kan longkanker onderverdeeld worden in twee vormen: kleincellig en niet-kleincellig. Niet-kleincellig longkanker (NSCLC), ongeveer 85% van de gevallen van longkanker, kan weer onderverdeeld worden in verschillende histologische subtypes, namelijk plaveiselcelcarcinoom, adenocarcinoom, grootcellig carcinoom en ongedifferentieerd carcinoom.¹

Longkanker is voor 85% van de gevallen toe te schrijven aan blootstelling aan sigarettenrook. Andere risicofactoren zijn blootstelling aan asbest, arsenicum en radongas.^{2,3}

Het ziektestadium van longkanker loopt van stadium I tot IV, waarbij stadium IIIB overeenkomt met lokaal gevorderde (met lymfeknoopmetastasen) longkanker en stadium IV met gemetastaseerde longkanker.

Behandeling

Patiënten met uitgezaaide ziekte kunnen niet meer in aanmerking komen voor in opzet curatieve behandeling. Chemotherapie is dan de eerstelijnsbehandeling.^{4,5} Bij progressie na een eerstelijnsbehandeling zijn patiënten met NSCLC aangewezen op een tweedelijnsbehandeling. De Nederlandse richtlijn (versie 2.2) geeft bij deze subgroep geen voorkeursbehandeling aan, maar stelt dat docetaxel monotherapie een standaardtherapie is geworden.⁴ Inmiddels is nivolumab geregistreerd en sinds maart 2016 toegelaten tot het verzekerde pakket voor de tweedelijnsbehandeling van het plaveiselcel en niet-plaveiselcel NSCLC. Nivolumab kan sindsdien worden beschouwd als standaard tweedelijnsbehandeling bij patiënten met NSCLC ECOG performance status 0-1.^{5,6}

Werkingsmechanisme pembrolizumab

De programmed death-1 (PD-1) receptor bevindt zich op de T-cellen en is een negatieve regulator van de T-cel activiteit. De PD-1 receptor bindt aan PD-liganden (PD-L1 en PD-L2) die op antigeenpresenterende cellen tot expressie worden gebracht, waaronder tumorcellen en andere cellen in de tumor micro-omgeving. Het is aangetoond dat de PD-1 receptor betrokken is bij de controle van de T-cel immuunresponsen, inclusief anti-tumorresponsen.

Pembrolizumab is een antilichaam dat bindt aan de PD-1 receptor op T-cellen. Binding van het antilichaam blokkeert haar interactie met de PD-L1 en PD-L2 liganden. Op deze wijze versterkt pembrolizumab de T-cel respons.

De plaats van pembrolizumab in de behandeling van gevorderd NSCLC is dezelfde als van nivolumab, in de tweedelijns bij patiënten met ECOG performance score 0-1. Echter, in tegenstelling tot nivolumab is pembrolizumab alleen geregistreerd voor toepassing bij patiënten waarbij de tumor PD-L1 expressie vertoont. Dit is bij ongeveer 55% van de patiënten het geval.^{7,8}

1.3 Epidemiologie

Volgens cijfers van IKNL bedroeg in 2014 (het meest recente jaar met volledige cijfers) de 10-jaars prevalentie 23.222 patiënten. De incidentie van longkanker in Nederland was in 2014 12.168. Van de incidentie van alle longkanker patiënten hadden 9.177 patiënten NSCLC en was 59% van de patiënten man. De incidentie van longkanker in Nederland is sinds enkele jaren stabiel.⁹

1.4 Ziektebelasting

Bij een groot gedeelte van de patiënten die met longkanker worden gediagnosticeerd is er al sprake van gemetastaseerde ziekte. Van de gediagnosticeerde patiënten komt 20% in aanmerking voor tumorresectie.⁴ De overige patiënten komen hiervoor niet in aanmerking, doordat de tumor zich locoregionaal heeft uitgebreid of is gedissemineerd.

De ernst van de ziekte is afhankelijk van het ziektestadium. Wanneer longkanker in een vroeg stadium wordt gediagnosticeerd en de tumor nog chirurgisch verwijderd

kan worden, zijn de overlevingskansen aanzienlijk hoger dan wanneer de tumor in een gevorderd stadium wordt ontdekt. De 5-jaarsoverleving bij patiënten met primaire tumor met een afmeting van 2 cm of minder (stadium T1a) is 65-80% na een lobectomie. De 5-jaarsoverleving bij patiënten met gemetastaseerde tumoren (stadium IV) die behandeld worden met een combinatie van chemotherapie en radiotherapie is 9-14%.⁴

De ziektelast wordt bepaald op basis van het verlies van kwaliteit van leven en mogelijke verkorting van de levensduur. Voor het bepalen van de hoogte van de ziektelast van gevorderd NSCLC, zijn we uitgegaan van de benadering die is gemaakt in het farmaco-economisch rapport van nivolumab (Opdivo®) bij plaveiselcel NSCLC uit 2015.¹⁰

In de 2010 GBD studie van de WHO is de 'disability weight' voor gemetastaseerde NSCLC 0,48 (95% BI: 0,33-0,64).¹¹ Uit de kwaliteit van levenstudie van Nafees et al. blijkt een baseline utiliteit van 0,6532, dus een ziektelast (op basis van kwaliteit van leven vermindering) van 0,35.¹² Hierin is echter nog geen verkorting van de levensverwachting verwerkt. Omdat deze aandoening de levensverwachting sterk beïnvloedt, is het waarschijnlijk dat bij het meenemen van deze levensduurverkorting, de ziektelast veel hoger zal liggen dan de 0,48 en eerder tussen de 0,7 en 0,9 zal liggen.

Het Zorginstituut gebruikt onderstaande tabel met relevant geachte categorieën met ziektelast en referentiewaardes van kosten per QALY, gegeven die ziektelast.

Tabel 1: bandbreedte ziektelast in relatie tot referentiewaardes

Ziektelast	Maximale meerkosten (€) per QALY
Van 0,1 tot en met 0,4	Tot € 20.000 per QALY
Vanaf 0,41 tot en met 0,7	Tot € 50.000 per QALY
Vanaf 0,71 tot en met 1,0	Tot € 80.000 per QALY

Op basis van de geschatte ziektelast van 0,7 – 0,9 zou een referentiewaarde van €80.000/QALY aan de orde zijn.

1.5

Onderzoeksvraag

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

De onderzoeksvraag geformuleerd door de fabrikant luidt:

Het bepalen van de kosteneffectiviteit van de PD-L1 biomarker gerichte behandelstrategie pembrolizumab, bij patiënten met PD-L1 positieve NSCLC tumoren met ziekteprogressie na platinumhoudende systemische therapie.

1.6

Bijzonderheden

Pembrolizumab wordt door het Zorginstituut beoordeeld op verzoek van de minister van VWS vanwege plaatsing in de 'pakketsluit' voor intramurale geneesmiddelen.

2 Methoden

2.1 Literatuurstudie

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

De aanvragers hebben een systematisch literatuuronderzoek uitgevoerd in de bestanden van Pubmed, Embase, BIOSIS, EconLit en de Cochrane Library op 14 april 2015. Het doel van de search was het identificeren van kosteneffectiviteitsanalyses en modellen daartoe voor tweedelijns behandeling van gevorderd NSCLC. Ook is gezocht naar reviews van HTA instanties van dergelijke analyses en modellen.

De zoektermen besloegen de indicatie (NSCLC), kosten binnen en buiten de gezondheidszorg, zorgconsumptie, modellering, utiliteiten en gerapporteerde kosteneffectiviteit. Voor iedere database werden de zoektermen aangepast. De aanvragers hebben een volledig overzicht toegevoegd van de zoektermen per database, vooraf gespecificeerde in- en exclusie criteria en een flowchart van het inclusie proces.

Er werden 25 kosteneffectiviteitsstudies gevonden. Samenvattingen en uitkomsten van de studies zijn door de aanvragers in een apart document aangeleverd.

Er werden geen relevante trials gevonden die niet in het dossier aanwezig waren. Tabellen 1-2 geven weer welke studies en andere bronnen zijn betrokken in de analyse.

De bevindingen zijn door de aanvrager niet verwerkt in het dossier vanwege onvoldoende relevantie voor de in het dossier beschreven Nederlandse situatie.

Tabel 1. Klinische studies die zijn betrokken in de beoordeling

1 ^e auteur en jaar van publicatie [ref]	onderzoeks-opzet (level of evidence) [ITT/PP]	patiënten		interventie en controle	follow- upduur	belangrijkste uitkomstmaten
		aantal	kenmerken			
Keynote 010	Fase 2/3, multicenter, RCT, bewijsklasse A2,	N = 1034	Patiënten met NSCLC (zowel plaveiselcel- als niet plaveiselcelhistologie), PD- L1 expressie op $\geq 1\%$ van de tumorcellen en ECOG 0- 1 ≥ 18 jaar waarbij progressie optrad na ≥ 1 cycli platinumbevattende chemotherapie of na behandeling met een tyrosine kinase inhibitor al er sprake was van een EGFR-mutatie of een ALK- translocatie	pembrolizumab 2 mg/kg om de 3 weken, n=345 vs. pembrolizumab 10 mg/kg om de 3 weken, n=346 vs. docetaxel 75 mg/m ² om de 3 weken, n=343	follow-up mediaan 13,1 maanden [ITT] maximale FU 100 weken	Primair Overall survival en progressievrije overleving voor TPS $\geq 1\%$ en voor subgroep TPS $\geq 50\%$ Secundair Veiligheid* (CTCAE, versie 4.0), response rate (RECIST, versie 1.1) en responsduur**
Herbst et al ⁷	stratificatie op - regio, - ECOG - PD-L1 >50%		- gem. leeftijd 62 jr - 62% man - NSCLC (70% non-sq) - ECOG 0-1 (35%/65%) - 30% ≥ 2 voorgaande therapieën - 23% PD-L1 >50%			

Tabel 2. Andere bronnen die zijn gebruikt in de beoordeling

<i>titel [ref]</i>	<i>uitgevende instantie</i>
Landelijke werkgroep longtumoren ⁴	Richtlijn niet-kleincellig longcarcinoom 2011 (versie 2.2)
Landelijke werkgroep longtumoren ¹³	Richtlijn niet-kleincellig longcarcinoom 2015 (versie 2.3)
NVMO ⁶	Nivolumab bij gevorderd plaveiselcelcarcinoom van de long
EMA ¹⁴	European Public Assessment Report (EPAR) pembrolizumab
NICE ¹⁶	NICE DSU Technical Support Document 14: Survival Analysis for Economic Evaluations Alongside Clinical Trials - Extrapolation with Patient-level Data.

2.2 Keuze vergelijkende behandeling

De vergelijkende behandeling in het model bestaat uit docetaxel. De dosering is 75mg/m² eens per drie weken toegediend.

Discussie:

De keuze van de vergelijkende behandeling moet gelijk zijn aan de huidige dagelijkse praktijk. Daarnaast moet de vergelijkende behandeling dezelfde zijn als waarvoor de therapeutische (meer)waarde is vastgesteld.

Nivolumab kan sinds de opname in het verzekerde pakket als standaardbehandeling worden beschouwd. Echter, deze behandeling is pas zeer recent beschikbaar gekomen. De opzet van de pivotal klinische trial dateert van de periode voor het beschikbaar komen van nivolumab, waardoor de vergelijkende behandeling in de studie bestaat uit docetaxel. Bij de beoordeling van de farmacotherapeutische waarde bleek het niet mogelijk een (in)directe vergelijking te maken met nivolumab, alleen een directe vergelijking ten opzichte van docetaxel was mogelijk. Ten opzichte van docetaxel is een therapeutische meerwaarde geconcludeerd, net als voor nivolumab.⁵ Een indirecte vergelijking met nivolumab voor de farmaco-economische analyse was volgens de aanvragers technisch eveneens niet mogelijk, aangezien de patiënten in de pivotal trials teveel van elkaar verschilden. Een vergelijking met docetaxel lijkt aangewezen.

Conclusie:

De standaardbehandeling is recentelijk veranderd. De in deze analyse gekozen (oudere) vergelijkende behandeling is wel dezelfde behandeling als waar de therapeutische meerwaarde ten opzichte van pembrolizumab is geconcludeerd. De keuze van docetaxel als vergelijkende behandeling in de farmaco-economische analyse sluit daarmee aan bij de vergelijking waarop de therapeutische waarde is gebaseerd. Het Zorginstituut kan zich vinden in de keuze van docetaxel als gekozen vergelijkende behandeling.

2.3 Analyse techniek

Soort analyse

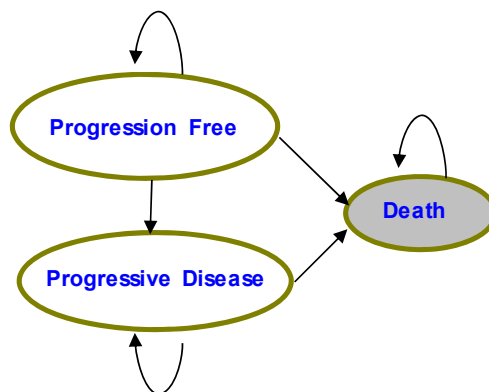
In de economische evaluatie is gebruik gemaakt van een kostenutiliteitsanalyse om de doelmatigheid van behandeling met pembrolizumab aan te kunnen tonen. De resultaten worden uitgedrukt in kosten per QALY en kosten per gewonnen levensjaar (LYG).

Economisch model

Modelstructuur

De aanvragers hebben een gepartitioneerd survival model gebruikt, met een cohort simulatie van de Keynote 010 studie. Deze studie bevat drie armen, waarbij behandeling van pembrolizumab in twee doseringen (2 en 10 mg/kg) is vergeleken met docetaxel. In het model zijn alleen de resultaten van de dosering van 2 mg/kg gebruikt, aangezien dit de geregistreerde dosering is.

Het model bevat 3 gezondheidstoestanden: 'Progressie vrij', 'Progressieve ziekte' en 'Overlijden'. In figuur 1 is de modelstructuur weergegeven.



Figuur 1: Modelstructuur van het gebruikte model voor pembrolizumab bij gevorderd NSCLC met PD-L1 expressie.

Gezondheidstoestanden

Patiënten starten allemaal in de toestand 'progressie vrij' (PF). Patiënten blijven in deze toestand tot ziekteprogressie optreedt of tot overlijden. Patiënten gaan naar de toestand 'progressieve ziekte' (PD) nadat de eerste progressie optreedt. Deze toestand omvat alles wat na deze eerste progressie optreedt, inclusief vervolgbehandelingen, tot aan overlijden.

Het aantal patiënten in de PF toestand wordt geschat op basis van de (geëxtrapoleerde) PFS curve van de Keynote 010 studie. Het moment van progressie is de onafhankelijke bevestiging door de radioloog (IRC) op basis van RECIST 1.1 criteria.

De proportie patiënten in de toestand PD wordt als volgt bepaald: De proportie patiënten die nog in leven is op basis van de overall survival (OS) curve, minus de proportie patiënten die progressievrij zijn op basis van de PFS curve. Het aantal patiënten in de toestand 'overlijden' wordt bepaald door de formule '1 - (proportie patiënten in leven)' te gebruiken op basis van de OS curve.

Cyclusduur

De cyclusduur bedraagt één week. Er is geen half-cyclus correctie toegepast.

Cohortgrootte

Met ieder cohort is een aparte analyse gedaan. In het cohort worden de resultaten met proporties berekend. Het cohort heeft daarom geen omvang van een bepaald aantal patiënten. De proporties zijn berekend op basis van de KN010 studie. Deze studie had 345 patiënten in de behandelarm met pembrolizumab 2 mg/kg en 343 patiënten in de docetaxel arm.

Moment van instroom in model

Alle patiënten stromen in het model bij start van het behandelregime met pembrolizumab of docetaxel. Alle patiënten starten in de toestand progressievrije ziekte.

Tijdshorizon

De analyseperiode van een studie moet zodanig zijn dat een geldige en betrouwbare uitspraak kan worden gedaan over de kosten en effecten van de te vergelijken behandelingen. De resultaten uit de pivotal klinische trial Keynote 010 hadden een mediane follow-up duur van 57 weken en een maximale duur van 100 weken.

Volgens de aanvrager sluit een levenslange tijdshorizon niet goed aan bij het ziektebeeld en de behandeling. De gekozen tijdshorizon van het model is 10 jaar. Aanvullend is de tijdshorizon in scenario analyses gevarieerd tussen 5 en 20 jaar (zie sectie 2.5). De aanvragers motiveren dat op basis van de OS curves (zie sectie 2.4.2) verwacht kan worden dat na een periode van 10 jaar in de pembrolizumab arm slechts 1,7% van de patiënten nog in leven is. Omdat er na 10 jaar nog maar heel weinig mensen in leven zijn, kan deze tijdshorizon bij dit ziektebeeld als levenslang gezien worden. Het verlengen van de tijdshorizon naar bijvoorbeeld 20 jaar zorgt wellicht voor meer onzekerheid ten gevolge van de staart van de gekozen verdeling voor de extrapolatie. De gekozen tijdshorizon van 10 jaar is daarnaast ook gelijk aan die van het FE-model bij de beoordeling van nivolumab.¹⁰

Perspectief

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

De aanvragers geven aan de analyse vanuit het maatschappelijk perspectief te hebben uitgevoerd. De aanvragers hebben dezelfde kostencategorieën gebruikt als eerder in de analyse van nivolumab. In die analyse waren alleen mantelzorgkosten en reiskosten naar het ziekenhuis betrokken. Overige kostencategorieën behorend bij het maatschappelijk perspectief, waaronder productiviteitsverliezen zijn niet in de analyse betrokken. Maar deze kosten zijn voor deze patiëntenpopulatie ook niet echt van belang.

Discontering

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

Discussie analyse techniek:

De aanpak en modelaannames van deze farmaco-economische analyse zijn, samen met een groot deel van de inputgegevens, door de aanvragers zoveel mogelijk gelijk

gehouden aan die van het eerder beoordeelde model van nivolumab bij de tweedelijns behandeling van plaveiselcel NSCLC. Dit maakt de uitkomsten van de analyse beter onderling vergelijkbaar. Betreft de analysetechniek gaat het daarbij om de volgende punten: Een cyclusduur van één week, maatschappelijk perspectief dat alleen bestaat uit mantelzorgkosten en reiskosten van en naar het ziekenhuis, en een tijdshorizon van 10 jaar.

Conclusie analysetechniek:

Het Zorginstituut kan zich vinden in de analyse techniek en de aanpak om deze zoveel mogelijk gelijk te stellen als eerder is gebruikt voor de evaluatie van nivolumab.

2.4 Inputgegevens

2.4.1 Studiepopulatie

De studiepopulatie die is gebruikt in de farmaco-economische analyse is het cohort afkomstig uit de Keynote 010 studie (KN010).⁷ Het gaat om patiënten met gevorderd NSCLC, ECOG score 0 of 1, bij wie ziekteprogressie op was getreden na minimaal één regime met een platinumhoudende chemotherapie. Alleen de patiënten uit de behandelarm met dosering 2 mg/kg pembrolizumab zijn in de analyse betrokken.

In deze studie werden alleen patiënten opgenomen bij wie de tumor PD-L1 expressie vertoonde. PD-L1 expressie werd hier gedefinieerd, als bij minimaal 1% van de cellen PD-L1 expressie waarneembaar was. Dit was het geval bij 55% van de patiënten.

In de Keynote 010 studie waren patiënten tevens gestratificeerd op ≥50% PD-L1 expressie, ECOG performance score en regio. Er was echter niet gestratificeerd op histologie, zoals plaveiselcel en niet-plaveiselcel NSCLC.

Tabel 4 geeft een overzicht van de baseline patiëntkenmerken van de Keynote 010 studie.

Tabel 4: baseline patiëntkenmerken bij behandeling met pembrolizumab en docetaxel in Keynote 010

	Herbst ¹⁶		CheckMate17017 studie
	Pembrolizumab 2 mg/kg (n=344)	Docetaxel (n=343)	Nivolumab (n=135)
Leeftijd (mediaan)	63	62	62
Mannen	62%	61%	82%
Ras			
- Blank	72%	73%	90%
- Aziatisch	21%	21%	3%
- Zwart	4%	2%	4%
- Onbekend/anders	3%	4%	2%
ECOG performance status			
- 0	33%	34%	20%
- 1	67%	65%	79%
Histologie			
- Squamous	22%	19%	
- Non-squamous	70%	70%	
- Onbekend/anders	9%	11%	

PD-L1 expressie - ≥50% - 1-49%	40% 60%	44% 56%	
EGFR-status - Wild-type - Mutant - Onbekend	85% 8% 7%	86% 8% 7%	
ALK-translocatie - Nee - Ja - Onbekend	89% 1% 10%	90% 1% 9%	
Aantal voorgaande therapieën - 1 - 2 ≥3	71% 19% 8%	69% 22% 8%	
Voorgaande systemische behandeling voor gevorderde ziekte Chemotherapie Immunotherapie EGFR tyrosine kinase ALK inhibitor	97% 1% 12% 1%	99% <1% 14% 1%	

Uit bovenstaande tabel is op te maken dat de mediane leeftijd van de patiënten 63 jaar was en 62% bestond uit mannen. Tweederde van de patiënten had een ECOG performance score van 1 en bijna 30% van de patiënten had twee of meer voorgaande systemische behandeling gehad voor gevorderde ziekte. Van de patiënten in de behandelarm met pembrolizumab had een iets kleiner percentage (40%) een PD-L1 expressie van ≥50%, vergeleken met docetaxel arm (44%). De auteurs van de studie geven aan dat een iets lager percentage van de patiënten EGFR mutatie of ALK translocatie had dan in de dagelijkse praktijk.

Discussie studiepopulatie:

Het doel van de farmaco-economische analyse is de kosteneffectiviteit te onderzoeken van toepassing van pembrolizumab in de Nederlandse situatie. Patiëntkarakteristieken moeten zoveel mogelijk overeenkomen met die van de Nederlandse patiënten.

- De mediane leeftijd van de patiënten in het model is 63 jaar. Ten tijde van de diagnose longkanker is in Nederland volgens het IKNL 46% van de patiënten ouder dan 70 jaar.¹⁵ Er worden geen gemiddelde leeftijden weergegeven, maar het lijkt aannemelijk dat de patiënten in de modelstudie ongeveer 8 jaar jonger zijn dan in de dagelijkse Nederlandse praktijk. Het is te verwachten dat de lagere leeftijd een betere prognose met zich meebrengt. De fabrikant heeft op basis van subgroepanalyses zoals uitgevoerd door NICE, inzichtelijk gemaakt dat het effect op OS consistent is over een reeks van subgroepen waaronder leeftijd (p-Value for Interaction Test (I^2) = 0.597).
- Het aandeel plaveiselcel in Nederland is 23% binnen alle NSCLC en komt grofweg overeen met het aandeel in de Keynote 010 studie.¹⁵ Echter, patiënten waren niet gestratificeerd op histologie. De histologie kan van invloed zijn op de prognose. In sectie 3.4.3 worden aparte resultaten voor deze subgroep weergegeven.
- Het is niet duidelijk of de verhouding ECOG 0/1 in deze studie overeen komt met de dagelijkse praktijk. Wel is op te merken dat in de studies naar de effectiviteit van nivolumab een iets lager aandeel van de patiënten de beste performance score ECOG 0 hadden (zie tabel 4).⁵ Patiënten met een betere conditie hebben over het algemeen een betere prognose en dus uitkomsten.
- Patiënten hebben alle (platinumhoudende) chemotherapie behandeling gehad in

een eerdere lijn. Deze behandeling sluit aan bij de eerstelijnsbehandeling in de Nederlandse praktijk.

- Bijna 30% van de patiënten in de studie ontvingen de studiebehandeling als >3^e lijns behandeling. In een latere lijns behandeling zal de prognose van de patiënten slechter zijn dan van patiënten in een eerdere lijn, en als gevolg de mogelijke effecten van behandeling kleiner zijn dan wanneer alleen naar de tweedelijns wordt gekeken. Mogelijk dat de inclusie van patiënten voor een latere lijns behandeling wel aansluit bij de dagelijkse praktijk en een meer realistisch beeld geeft dan wanneer de effectiviteit alleen was onderzocht bij patiënten in de tweedelijns.
- In het artikel door Herbst et al wordt genoemd dat in de Keynote 010 studie iets minder patiënten zijn geïncludeerd met EGFR en ALK mutaties dan in de dagelijkse praktijk. Het is onduidelijk wat het effect op de uitkomst hiervan is.
- Ondanks dat KN010 studie was gestratificeerd op patiënten met PD-L1 $\geq 50\%$, en deze groep patiënten 40% van het totaal uitmaakte, presenteren de aanvragers geen resultaten van de kosteneffectiviteit van deze subgroep. Het model bevat deze optie wel en in sectie 3.4.3 staan de resultaten weergegeven. Het dossier bevat echter geen uitleg over de keuzes van modelleren voor deze subgroep.

Conclusie:

Wat betreft voorbehandeling en plaats in de behandeling van tweede of latere lijn, sluit de patiëntpopulatie uit de Keynote studie voldoende aan bij de dagelijkse Nederlandse praktijk. Echter, de patiënten in de studie lijken ongeveer 8 jaar jonger dan in de praktijk.

2.4.2 *Effectiviteit*

2.4.2.1 Klinische effecten

In het model worden de klinische effectmaten Progressie Vrije Overleving (PFS) en Overall Survival (OS) gebruikt om de proporties te berekenen van aantallen patiënten die zich in de verschillende gezondheidstoestanden bevinden. Voor beide maten wordt uitgegaan van de resultaten uit de Keynote 010 studie. Voor de resultaten van behandeling met pembrolizumab is alleen de arm genomen met de dosering 2 mg/kg.

In onderstaande tabel staan de resultaten van de Keynote 010 zoals genoemd in het farmacotherapeutisch rapport.^{7,5} In de gehele populatie werd er geen verschil gevonden in mediane PFS tussen behandeling met pembrolizumab en docetaxel, maar wel een statistisch significant verschil in mediane OS.

Tabel 5: overzicht klinische resultaten PFS en OS met pembrolizumab in de dosering 2mg/kg ten opzichte van docetaxel.

		KEYNOTE-010 ¹⁶		
		Pembrolizumab 2 mg/kg n=344	Docetaxel n=343	Vershil
Progressievrije overleving	Mediaan, mnd (95% BI)	3,9 (3,1-4,1)	4,0 (3,1-4,2)	-0,1
	ITT TPS $\geq 50\%$	5,0 (4,0-6,5)	4,1 (3,6-4,3)	0,9

HR (95% BI)	<i>ITT</i>	0,88 (0,74-1,05); p=0,07		
	<i>TPS≥50%</i>	0,59 (0,45-0,78); p<0,0001		
Algehele Overleving				
Mediaan, mnd (95% BI)	<i>ITT</i>	10,4 (9,4-11,9)	8,5 (6,4-10,7)	1,9
	<i>TPS≥50%</i>	14,9 (10,4-NR)	8,2 (6,4-10,7)	6,7
HR (95% BI)	<i>ITT</i>	0.71 (0.58 - 0.88); p=0,0001		
	<i>TPS≥50%</i>	0.54 (0.38 - 0.77)		

De resultaten van de Keynote 010 studie zijn geëxtrapoleerd naar een langere tijdshorizon door middel van het fitten van parametrische curves op de Kaplan-Meier survivalcurves. De aanvragers geven aan dat de methodiek is uitgevoerd zoals aanbevolen door de NICE Decision Support Unit (DSU) guidelines.¹⁶

In grote lijnen bestond de aanpak uit de volgende stappen. De proportional hazard assumptie werd getoetst om te besluiten of er aparte modellen voor de survivalcurves van beide behandelarmen moesten worden gemaakt. Vervolgens werden verschillende parametrische survival modellen (Weibull, exponentieel, lognormaal, log-logistisch en Gompertz) statistisch en visueel getoetst op hun fit op de KM curves. De beste fit werd gekozen voor de base case. De tweede keuze werd aangewezen voor een scenario analyse.

De aanvragers hebben tevens aanvullende analyses gedaan om te kijken of de curves overeen komen op andere datasets en daar eventueel scenario analyses mee uitgevoerd.

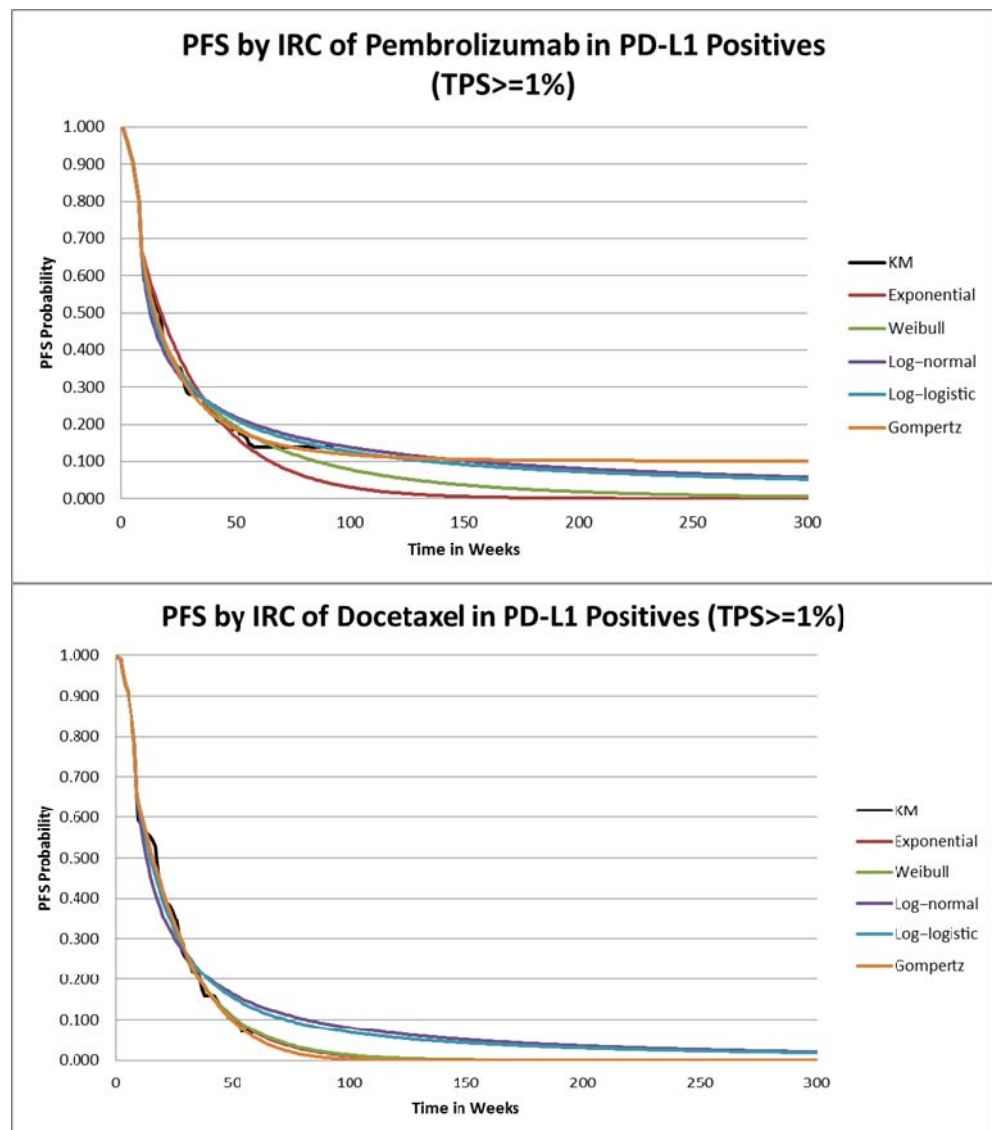
Progressie vrije overleving (PFS)

In de Keynote 010 studie werd de eerste test op ziekteprogressie uitgevoerd volgens protocol en vond na 9 weken plaats. Als gevolg van deze protocollaire aanpak vertoont de KM curve een sterke daling na 9 weken. Deze diepe daling maakte het volgens de aanvragers moeilijk om een parametrische functie te fitten. Daarom is gekozen om de eerste periode tot 9 weken uit te gaan van de KM curve, en de parametrische functie te fitten voor de periode vanaf 9 weken. Omdat de proportional hazard assumptie niet voldeed, zijn de curves voor pembrolizumab en docetaxel arm onafhankelijk van elkaar gemodelleerd.

Voor modellering van de PFS van de pembrolizumab-arm werd op basis van goodness of fit en visuele inspectie, de Weibull functie als beste fit gekozen. Deze functie wordt in de base case aangehouden. In een scenario analyse wordt de log-logistische functie toegepast, die de een-na-beste fit vertoonde.

Voor modellering van PFS van de docetaxel-arm vertoonde de exponentiële functie de beste fit. De op één-na-beste fit was hier de Gompertz functie. Deze functie is in een scenario analyse getoetst.

In Figuur 2 zijn de grafieken weergegeven met de curves van de verschillende parametrische functies voor de pembrolizumab en de docetaxel arm.



Figuur 2: Visuele resultaten fit parametrische functies vanaf $t=9$ weken: a) in de pembrolizumab arm en b) in de docetaxel arm.

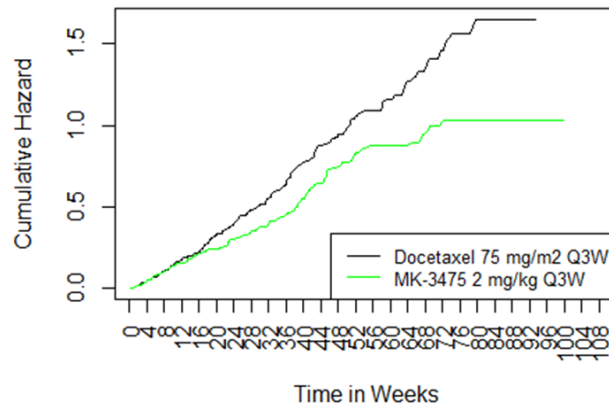
Algehele overleving (OS)

Ook voor de algehele overleving werd de proportional hazard assumptie verworpen en is gekozen om de curves voor beide behandelarmen onafhankelijk van elkaar te modelleren. De statistische toets gaf weliswaar aan dat de assumptie niet verworpen hoefde te worden, maar de aanvragers laten zien dat visuele inspectie van de statistische toetsen voldoende aanleiding gaf om de assumptie te verwerpen en aparte modellen voor beide curves te fitten.

De aanvragers hebben eerst standaard parametrische functies gefit op de KM-curve (figuur 5a). Op basis van visuele inspectie, met name voor de pembrolizumab arm, werd geconcludeerd dat deze standaard parametrische functies geen goede fit vertoonden. Alle curves onderschatten de overleving in de periode 20-40 weken en overschatten de overleving in de periode 40-65 weken.

Daarom is ook voor de OS is gekozen voor een aanpak die bestaat uit het gebruiken van de KM-curve voor een eerste periode en een parametrische functie voor het

tweede deel en de extrapolatie (two phase piecewise model). Om het optimale tijdstip te identificeren voor de overgang van de twee verschillende onderdelen van het survival model, is gekeken naar de cumulatieve hazard op overlijden over de studieduur. In figuur 3 is deze grafisch weergegeven. Een verandering van hellingshoek in de cumulatieve hazard functie geeft aan dat de hazard op overlijden over tijd is veranderd en dat op dat punt het beste het tweede deel van het survivalmodel kan starten. Volgens de aanvragers is in beide armen als eerste op 52 weken een verandering waar te nemen.



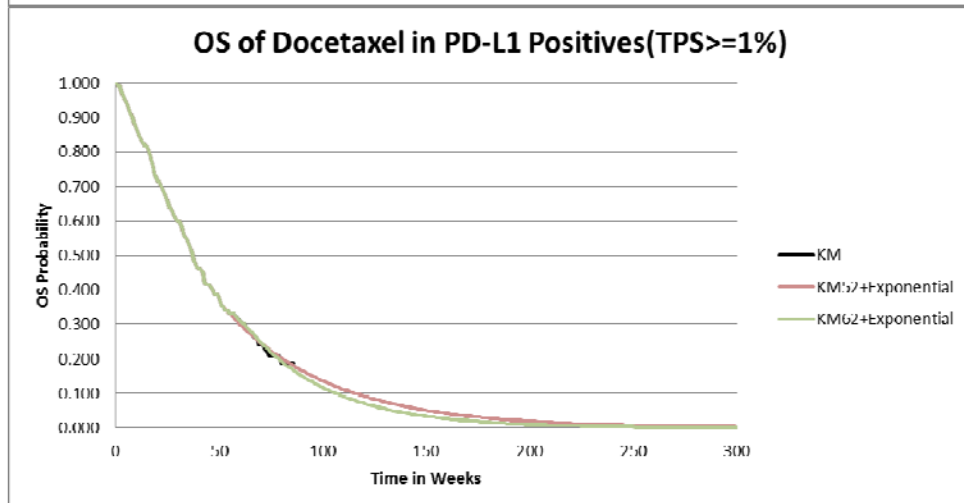
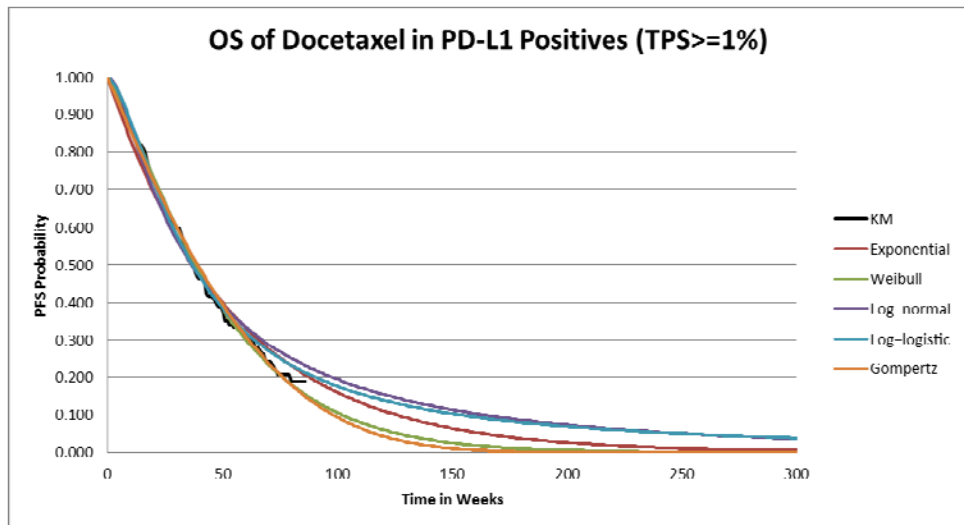
Figuur 3: Cumulatieve hazard op overlijden over de studieperiode van behandeling met pembrolizumab (groen) en docetaxel

Vervolgens hebben zij bekeken welk tijdstip de parametrische functie het beste kan starten: 52, 62 of 72 weken. Het aantal patiënten at-risk in beide armen is daarbij betrokken. In de base case is het tijdstip van 52 weken aangehouden, aangezien deze de meest robuuste data had. Voor de docetaxel arm is in een scenario analyse een alternatief punt voor de KM-curve genomen van 62 weken.

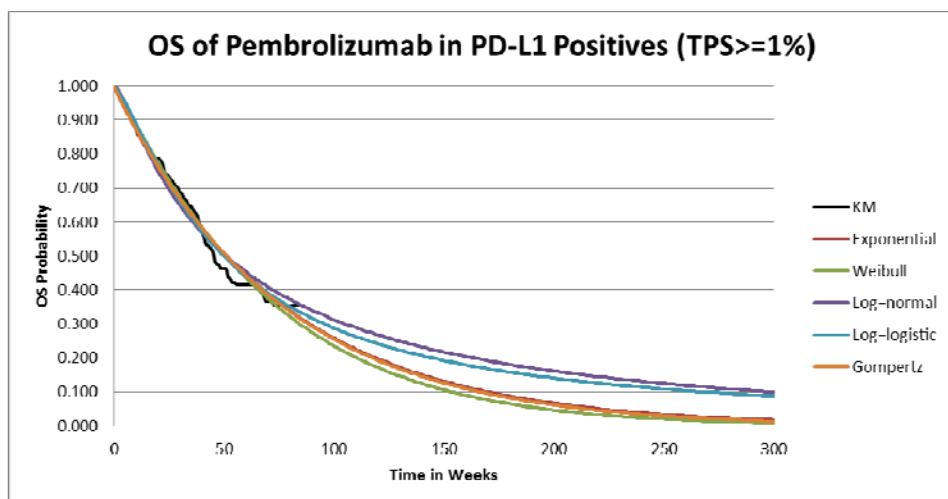
Vanaf dit punt is voor de extrapolatie als parametrische functie gekozen voor de exponentiële distributie in beide behandelarmen. Volgens de aanvragers vertoonde deze de beste fit. Dit wordt echter niet toegelicht.

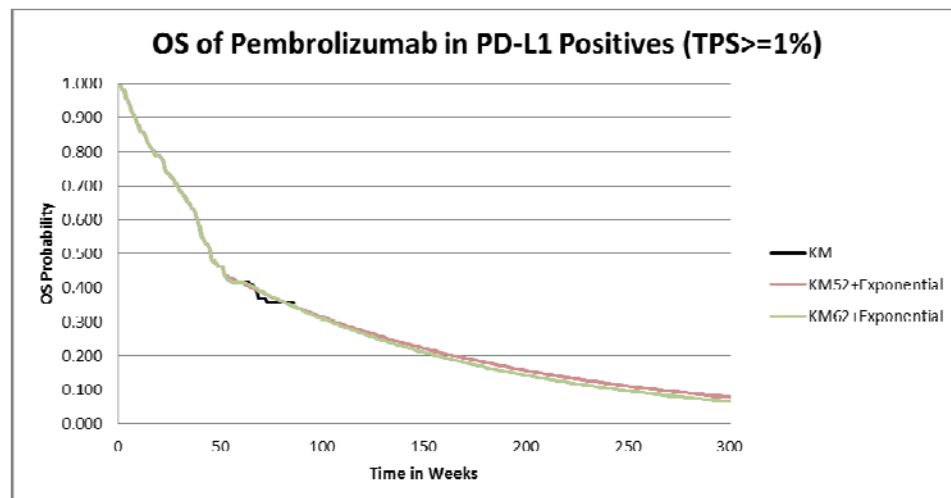
De aanvragers geven aan dat de NICE Evidence Review Group (ERG) recentelijk heeft aangegeven deze aanpak te prefereren boven de aanpak om een parametrische functie te fitten over de gehele tijdshorizon.^{17,18}

In onderstaande figuren 4 en 5 staan voor docetaxel en pembrolizumab respectievelijk, telkens de volledige parametrische curves weergegeven (a) en de uiteindelijk gekozen aanpak met de opgesplitste modellering met KM-curve tot 52 weken en een parametrische functie voor de resterende periode (b). Deze figuren illustreren het verschil in fit van de keuze van aanpak met een volledige parametrische functie. In een scenario analyse is een loglogistische verdeling getoetst voor de extrapolatie van de algehele overleving van de pembrolizumab arm over de gehele tijdshorizon.



Figuur 4: Fit algehele overlevingscurves docetaxel met a) parametrische functies voor de gehele curve en b) KM-curve tot 52 weken en exponentiële functie voor de resterende periode en extrapolatie.





Figuur 4: Fit algehele overlevingscurves pembrolizumab met a) parametrische functies voor de gehele curve en b) KM-curve tot 52 weken en exponentiële functie voor de resterende periode en extrapolatie

De aanvragers hebben vervolgens een validatiestap gedaan met als doel te kijken of de schattingen van de lange termijn overleving plausibel zijn. Voor wat betreft het model voor pembrolizumab is de fase 2 studie KEYNOTE 001 gebruikt, waar lange termijn gegevens beschikbaar waren van behandeling met pembrolizumab. De gemodelleerde curve vanaf 100 weken lag lager dan de KM-curve van KN001 (figuur niet toegevoegd). Echter, er waren in deze studie vanaf 100 weken nog maar 7 patiënten at risk. Dit is een te laag aantal voor een betrouwbare schatting. De gemodelleerde curve is daarom niet verder aangepast of gecorrigeerd. Voor de validering van de docetaxel arm is gekeken naar een andere studie, de PiVOTAL studie. Deze studie was retrospectief en bevat patiënten met gevorderd NSCLC. Alleen de OS curve van subgroep patiënten die in de 2^e lijn werden behandeld is betrokken in deze validatiestap. De cumulatieve hazard van de OS curve van de PiVOTALstudie en de modellering van de docetaxel arm van de KN010 zijn vergeleken (figuur niet toegevoegd). Omdat de hazards over tijd gelijk waren, werd het huidige OS model als plausibel beschouwd.

In een alternatief scenario is een volgende aanpak de onzekerheid van de lange termijn OS getoetst. Uit de SEER database zijn survivaldata van NSCLC patiënten gehaald. Deze patiënten kregen verschillende soorten behandelingen, niet alleen docetaxel en is daarom niet direct te vergelijken. Uit deze data bleek voor de lange termijn (na ongeveer 6,5 jaar) een constante hazard rate te gelden. Het getoetste alternatief scenario bestaat uit het toepassen van deze hazard rate op de OS curves van zowel pembrolizumab als docetaxel vanaf het tijdstip 5 jaar. Gemiddeld genomen bedroeg de tijd van diagnose tot randomisatie in KN010 1,5 jaar.

In de analyse is tevens nog een modellering uitgevoerd op de duur van behandeling (time on treatment). Aangezien de duur van behandeling alleen betrekking heeft op de geneesmiddelenkosten, staat de uitleg van deze modellering beschreven in de sectie 'kosten' (2.4.3.).

Discussie:

De aanvragers hebben in een extra document de resultaten van de verschillende stappen en de keuze voor bovengenoemde aanpak van modelleren van PFS en OS toegelicht. De aanvragers geven aan volgens de NICE DSU richtlijnen te hebben gewerkt. Genoemde onzekerheden of alternatieve keuzes zijn als scenario analyse

in het model getoetst.

Conclusie:

Het Zorginstituut kan zich vinden in de gekozen modellering van de PFS en OS curves om de effectiviteit te bepalen.

Transitiekansen

Er worden in dit model *geen transitiekansen* gebruikt om de overgang tussen gezondheidstoestanden te bepalen. Iedere cyclus wordt aan de hand van de hierboven gepresenteerde survival curves direct de proportie patiënten bepaald die in iedere toestand zit.

Discussie:

- Door het gebruik van proporties is het model relatief simpel gehouden, doordat deze proporties niet hoeven te worden omgerekend naar (mogelijk tijdsafhankelijke) transitiekansen.
- In de PSA kan niet worden gevarieerd op transitiekansen. In plaats daarvan zijn de parameters in de survival curves gevarieerd door te trekken uit multivariaat normale verdelingen.

Conclusie

Het Zorginstituut kan zich vinden in de gekozen aanpak voor de overgang tussen gezondheidstoestanden

2.4.2.2 Utiliteiten

In de Keynote 010 studie zijn bij de patiënten kwaliteit van leven gegevens verzameld middels de EQ-5D. De opzet was dat van alle patiënten in de studie deze gegevens werden verzameld. De aanvragers hebben een overzicht gegeven met de compleetheid van de dataverzameling. In week 12 was de EQ-5D bij meer dan 60% van de patiënten (ITT) ingevuld.

De vragenlijsten werden afgenomen bij de toedieningen 1,2,3,5,9 en 13. Daarnaast werd in beide behandelarmen een meting gedaan wanneer de behandeling werd gestopt, èn 30 dagen na staken van de behandeling. Na staken van de behandeling zouden er per patiënt maximaal twee metingen beschikbaar moeten zijn. Gecombineerd met informatie over progressie zou op deze manier per behandelarm vier gemiddelde utiliteitswaardes verkregen kunnen worden: progressievrij en progressief en voor beide gezondheidstoestanden on/off treatment. Patiënten kunnen immers gestaakt zijn met behandeling en toch in PF zitten. Omgekeerd mochten patiënten doorbehandeld worden met pembrolizumab na progressie, ofwel on-treatment in PD.

De verkregen EQ-5D scores zijn met Nederlandse indexwaardes vertaald naar utiliteiten. Er zijn 95% betrouwbaarheidsintervallen bepaald. De aanvragers geven aan te toetsen of gemiddelde utiliteitswaardes tussen de behandelarmen van elkaar verschillen. Hiertoe is een klinisch relevant verschil van 0,08 gedefinieerd. Als er geen verschil is, worden de waardes van beide behandelarmen gepooled.

Voor alle patiënten is tevens onderscheid gemaakt tussen meetpunten zonder graad 3-5 bijwerkingen (AE) en meetpunten met deze bijwerkingen in de progressievrije toestand. Dit om disutiliteiten te bepalen voor graad 3+ bijwerkingen.

Op baseline bleken de utiliteiten voor beide behandelarmen niet verschillend (0,757

vs 0,733). De aanvragers geven aan dat stratificatie van utiliteiten naar 'on' en 'off' treatment niet mogelijk bleek. Er waren te weinig data voor de periode off-treatment om tot betrouwbare schattingen te komen. Er is besloten om alleen de utiliteiten per gezondheidstoestand te nemen.

Ook per gezondheidstoestand werd er geen statistisch of klinisch relevant verschil gevonden tussen beide behandelarmen. De data van de pembrolizumab en docetaxel arm zijn daarom gepooled per gezondheidstoestand. Voor progressievrij werd gemiddeld 0,784 (0,797 vs 0,765) gevonden en voor progressieve ziekte werd gemiddeld 0,707 (0,706 vs 0,708) gevonden (zie tabel 6)

Bovengenoemde waardes zijn gemiddelde waardes van alle patiënten, inclusief de patiënten met bijwerkingen. Vervolgens zijn apart de gemiddelde utiliteitswaardes bepaald voor patiënten zonder AEs, patiënten met graad 3+ AEs en patiënten met andere AEs met als doel de hoogte van disutiliteiten te kunnen bepalen. Volgens de aanvragers waren de resultaten hiertoe niet bruikbaar. Deze conclusie is verder niet toegelicht. De tabel in de appendix van het dossier laat echter niet consistent een lagere utiliteit zien in de groepen die AEs doormaakten ten opzichte van de groep die geen AEs doormaakte.

Volgens het dossier van de aanvragers wordt in het model de volgende aanpak gebruikt: Utiliteitswaardes voor de PF gezondheidstoestand worden genomen van patiënten die geen AEs doormaakten, vervolgens worden in geval van optreden van graad 3+ bijwerkingen disutiliteiten uit de literatuur toegepast. In tabel 6 staat een overzicht van de gebruikte utiliteiten voor de base case. Daar is uit op te maken dat voor de base case de gemiddelde utiliteitswaardes van alle patiënten, inclusief die AEs doormaakten, is gebruikt. Dit komt overeen met de waardes in de base case in het elektronische model.

In tabel 6 staan tevens de in het model gebruikte disutiliteiten vermeld. Er zijn dezelfde waardes en bronnen gebruikt als in de analyse van nivolumab. Er wordt met een gemiddelde duur van 21,6 dagen gerekend voor de disutiliteiten. Wanneer echter in het model de berekening van de QALY's wordt nagegaan, blijkt dat de disutiliteiten voor bijwerkingen geheel niet in de berekening worden betrokken.

Tabel 6. Overzicht gebruikte utiliteiten

	utility		source
Progression free (PF), mean (CI95%)	0,784	(0.773, 0.794)	KN010, NL EQ-5D algorithm
Progressive Disease (PD)	0,707	(0.681, 0.732)	
Grade 3+ Adverse Event, mean (SE)			
· Febrile neutropenia	0.09	(0.016)	Nafees et al ¹⁹
· Pneumonia	0.09	(0.016)	Assumption
· Fatigue	0.07	(0.018)	Nafees et al
· Neutropenia	0.09	(0.015)	Nafees et al

Zoals in bovenstaande tabel is op te maken, bestaat de selectie voor disutiliteiten van bijwerkingen alleen uit vier bijwerkingen van graad 3 of hoger. Geselecteerd zijn alle bijwerkingen van graad 3-5, waarbij de incidentie in één van beide behandelarmen uit de Keynote 010 studie $\geq 5\%$, zoals gepubliceerd door Herbst et al. In tabel 7 staat het overzicht van gebruikte incidenties voor het optreden van de bijwerkingen in beide behandelarmen.

Tabel 7: Incidenties bijwerkingen zoals gebruikt in model.

Adverse events	Pembrolizumab	Docetaxel
Febrile neutropenia	0.3%	5.5%
Pneumonia or lung infection	4.1%	5.5%
Fatigue or asthenia	3.5%	5.5%
Neutropenia or decreased neutrophils	0%	20.1%

Betreft de utiliteiten zijn er twee scenario analyses uitgevoerd. In het eerste scenario zijn de gemiddelde utiliteitswaardes voor de PF toestand genomen van de groep patiënten zonder graad 3+ AEs. Deze bedraagt 0,793. In een tweede scenario analyse is gerekend met utiliteitswaardes die met een alternatieve aanpak zijn bepaald op basis van dezelfde EQ-5D waardes uit de Keynote 010. In plaats van gemiddelde utiliteitswaarde per gezondheidstoestand is er gerekend met een time-to-death aanpak. Volgens de aanvragers zou deze aanpak beter aansluiten bij de gradiële achteruitgang van patiënten met gevorderd NSCLC. Er is een gemiddelde utiliteitswaarde bepaald per tijdsperiode (aantal dagen tot overlijden): >360, 180-360, 90-180, 30-90 en <30 dagen. De uitkomsten voor de beide behandelarmen zijn weer gepooled. In onderstaande tabel zijn de utiliteiten weergegeven voor het scenario met time-to-death.

Tabel 8: Alternatieve utiliteitswaardes gecategoriseerd naar time-to-death

Tijdsperiode (dagen tot overlijden)	utiliteit (95% BI)	
≥360	0,829	(0,810 – 0,848)
[180, 360)	0,750	(0,725 – 0,775)
[90, 180)	0,704	(0,674 – 0,734)
[30, 90)	0,623	(0,579 – 0,666)
<30	0,397	(0,295 – 0,499)

Discussie:

De aanvragers hebben de kwaliteit van leven bij het gemodelleerde cohort uit KN010 met het instrument van voorkeur (EQ-5D) gemeten en gewaardeerd vanuit het Nederlands perspectief. Zij hebben de gebruikte methodiek en resultaten toegelicht in een apart document. Alleen disutiliteiten waren niet op basis van deze gegevens te bepalen. Hiervoor zijn waardes uit de literatuur gebruikt.

- In de analyse van nivolumab zijn voor de subgroep patiënten met plaveiselcel NSCLC de volgende utiliteiten gebruikt: 0,775 voor de PF toestand en 0,635 voor de PD toestand. De utiliteiten voor PF komen redelijk overeen, maar met name was de utiliteitswaarde voor de toestand PD lager. De utiliteiten uit KN010 zijn niet apart bepaald voor de beide groepen plaveiselcel en niet-plaveiselcel NSCLC. Het is niet duidelijk of deze subgroep ook in dit dossier een lagere kwaliteit van leven had in de toestand PD.
- In de analyse van nivolumab zijn veel meer bijwerkingen betrokken, ook bijwerkingen die niet graad 3+ zijn. Aanvullend waren dat oa anemie, diarree, misselijkheid, verminderde eetlust.
- Het is goed mogelijk dat bijwerkingen van minder grote ernst wel gepaard gaan met extra zorgkosten. Deze worden nu buiten beschouwing gelaten.
- De incidentie van bijwerkingen kan niet worden gevarieerd in de gevoeligheidsanalyses. In de PSA worden alleen de kosten geassocieerd met bovenstaande bijwerkingen gevarieerd.

2.4.3 *Kosten*

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

De aanvrager heeft directe medische kosten en directe niet-medische kosten meegenomen in het model. Voor het berekenen van de verschillende kostencategorieën is zoveel mogelijk uitgegaan van de kosten zoals die zijn gebruikt in de farmaco-economische analyse van nivolumab bij gevorderd plaveiselcel NSCLC.

De kosten zijn uitgedrukt in euro's. De geneesmiddelkosten zijn afkomstig uit het jaar 2016. Er is niet genoemd of de overige kosten zijn gecorrigeerd voor inflatie en voor welk jaar. Aangezien de meeste kosten zijn overgenomen uit de analyse van nivolumab, nemen we aan die kosten uit 2015 afkomstig zijn.

2.4.3.1 Directe medische kosten

De directe medische kosten (of directe kosten binnen de gezondheidszorg) zijn alle kosten die rechtstreeks verband houden met de preventie, diagnostiek, therapie, revalidatie en verzorging van de ziekte of behandeling.

De direct medische kosten zijn onder te verdelen, kosten gerelateerd aan PD-L1 testen, geneesmiddelkosten, toedieningskosten en algemene ziekte-gerelateerde behandelkosten (disease management). In tabel 10 is een overzicht gegeven van alle directe medische kosten en de spreidingen in het model.

PD-L1 expressie

In het model worden alle patiënten getest op aanwezigheid van PD-L1 in het tumorweefsel. Er zijn op dit moment 4 testen beschikbaar. Het bedrag van €110 is een schatting van de aanvragers. Echter, uit de Keynote 010 studie blijkt dat 55% van de patiënten een PD-L1 $\geq 1\%$ had. In de praktijk zullen dus meer PD-L1 testen worden afgenomen, dan het aantal patiënten dat wordt behandeld met pembrolizumab. Niet vermeld in het dossier, maar in het model wordt hiervoor gecorrigeerd. In het model wordt uitgegaan van 66% positieve testen. Dit is het percentage uit Keynote 010 met positieve test, binnen de groep waarbij het mogelijk was een essay resultaat te genereren.

Volgens het dossier wordt er aangenomen dat bij de helft van de patiënten een nieuw biopt à €239 moet worden genomen ten behoeve van de PD-L1 expressie test. Uit het model blijkt echter dat er wordt gerekend met 1% herbioptie.

Geneesmiddel- en gerelateerde kosten

Voor het berekenen van de geneesmiddelprijs en dosering van pembrolizumab en docetaxel, zijn de aanvragers uitgegaan van het gemiddeld gewicht en de onderliggende verdeling van de patiënten uit de KN010 studie. Deze patiënten wogen gemiddeld 71 kg (+/- 16). De dosering is 2 mg/kg eens per 3 weken. Een flacon bevat 50 mg en kost €1.899. Voor de dosering van pembrolizumab is uitgegaan van spillage: alleen gebruik van hele flacons. Uitgaande van bovenstaande verdeling in gewicht, bedraagt het gemiddelde aantal flacons per patiënt volgens de fabrikant 3,34.

In het model bedragen de gemiddelde kosten voor pembrolizumab € 6.343.

De dosering docetaxel bedraagt 75mg/m². De populatie uit de KN010 studie had

een gemiddeld lichaamsoppervlak van $1,81\text{m}^2$, wat overeenkomt met 136 mg docetaxel. Een flacon docetaxel bevat 80 mg à € 388.

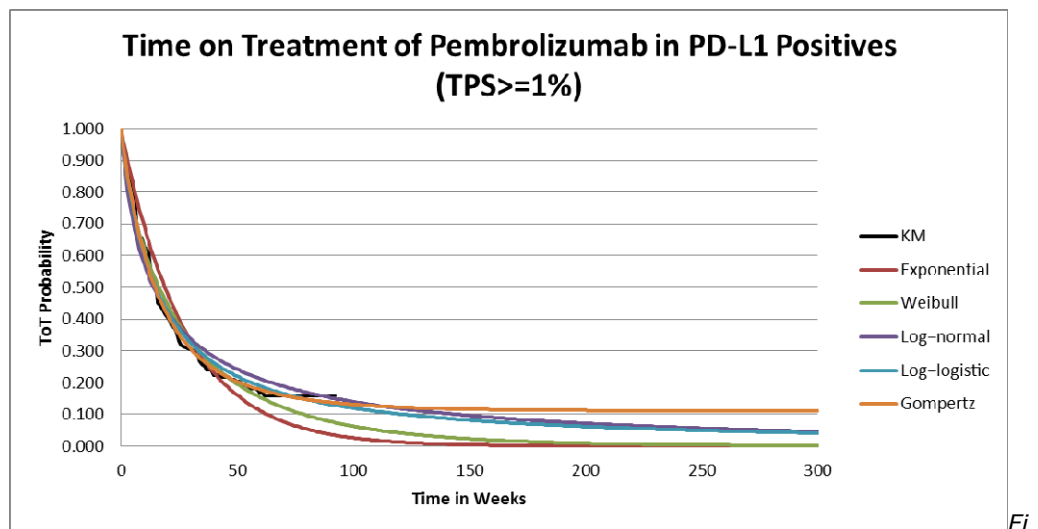
De aanvragers gaan uit van gemiddelde kosten van € 658/ cyclus, aangezien zij in tegenstelling tot de kosten voor pembrolizumab voor de berekening bij docetaxel geen spillage meenemen.

Toediening van zowel pembrolizumab als docetaxel is intraveneus en moet dus in het ziekenhuis plaatsvinden. Als gevolg zijn er kosten verbonden aan toediening van de medicatie. In het rapport van nivolumab wordt gerekend met toedieningskosten van € 369. Aangezien bij toediening een bezoek aan een specialistisch verpleegkundige moet plaatsvinden, is het bedrag genomen van een dagopname.¹⁰ Hier volgt uit, dat de kosten van € 369 per toediening moeten worden berekend. De aanvragers redeneren echter dat aangezien de duur van toediening van pembrolizumab de helft is van nivolumab, daarmee de toedieningskosten ook de helft bedragen. In het model wordt gerekend met €184 per cyclus van drie weken. Voor docetaxel worden toedieningskosten van €326/ cyclus gerekend. Dit laatste bedrag is hetzelfde bedrag zoals gebruikt in het nivolumab rapport. In tabel 10 staat een overzicht van de geneesmiddel- en gerelateerde kosten per cyclus van 3 weken.

Duur van toediening geneesmiddelen

In de KN010 studie is de gemiddelde duur van behandeling geregistreerd. In het model wordt voor de duur van behandeling in de base case uitgegaan van de 'time-on-treatment' ofwel ToT. Pembrolizumab kon in sommige gevallen ook na progressie worden doorgebruikt.

Aan het eind van de studieduur waren alle patiënten in de docetaxelarm gestaakt met behandeling. Voor de behandelduur van docetaxel is daarom uitgegaan van de KM-curve van ToT. In de pembrolizumab arm werden nog enkele patiënten behandeld, daarom is een parametrische curve gefit op de KM-curve (zie figuur 5). De Gompertz distributie had de beste Goodness of fit en is in de base case gebruikt. In een scenario analyse is de log-logistische distributie getoetst.



Figuur 5: Overzicht fitten parametrische functies op KM-curve Time on Treatment pembrolizumab

In principe geldt voor beide behandelarmen dat wordt behandeld tot aan progressie. De aanvragers hebben de PFS curve en ToT curve van pembrolizumab onderling vergeleken. De curves kwamen overeen en waren statistisch niet significant

verschillend. In een scenario-analyse is de PFS als proxy genomen voor behandelduur.

Volgens het studieprotocol was de maximale behandelduur met pembrolizumab 2 jaar. In het model is deze restrictie eveneens toegepast.

Ziektegerelateerde kosten

Ziektegerelateerde kosten zijn volgens de aanvragers overgenomen uit de farmaco-economische analyse van nivolumab.

In die assessment is een uitgebreide berekening gemaakt voor alle zorgconsumptie en kosten die worden gemaakt in de toestanden progressie vrij en progressieve ziekte. De zorgconsumptie besloeg ziekenhuisopnames, thuiszorg, hospice zorg, diagnostiek, operatieve ingrepen, verwijzingen naar andere specialisten, spoedeisende hulp en radiotherapie.^{10,20}

De ziektegerelateerde zorgkosten voor PF toestand werden geschat op €198,38 per 4 weken. De ziektegerelateerde zorgkosten voor de PD toestand bedroegen € 414,25. In dit model worden per week de kosten geschat en afgerond op € 50 voor PF en €104 voor PD. De kosten zijn gelijk voor de pembrolizumab en docetaxel armen. In het model worden iedere week deze kosten toegevoegd aan de proportie patiënten in de beide gezondheidstoestanden. Er kan niet worden gevarieerd op de kans dat (een deel van) deze kosten worden gemaakt.

In de KN010 studie zijn na staken van de behandeling met pembrolizumab en docetaxel, de bijgehouden welke vervolgbehandelingen de patiënten kregen. Na progressie werd bij 40% van de patiënten in de pembrolizumab arm en 44% van de patiënten in de docetaxel arm een andere behandeling ingezet. In onderstaande tabel 9 zijn de percentages weergegeven van de zeven meest voorkomende behandelingen die de patiënten ontvingen na staken van de studie medicatie.

Tabel 9: Overzicht ontvangen behandelingen in KN010 na progressie op studie medicatie

Post-discontinuatie therapie	Pembrolizumab	Docetaxel
Docetaxel	20.02%	3.73%
Nivolumab	0.22%	7.93%
Pemetrexed	4.12%	5.56%
Gemcitabine	3.70%	7.20%
Vinorelbine	1.68%	5.01%
Carboplatine	3.95%	5.01%
Erlotinib	6.39%	9.57%
Geen behandeling na progressie	59.9%	56.0%

Voor het bepalen van de kosten van deze behandelingen is door de aanvragers de volgende aanpak gehanteerd. De gemiddelde duur van deze behandelingen bedroeg volgens de fabrikant 88 dagen. Deze parameter kan niet in de gevoeligheidsanalyses worden gevarieerd.

De dosering van de geneesmiddelen [is gebaseerd op de SmPC's van de betreffende middelen](#). De prijzen in het model zijn afkomstig van de Z-index uit mei 2016.

Indien van toepassing zijn toedieningskosten betrokken. De fabrikant heeft geen overzicht van deze aannames en berekeningen gegeven. Uit het model is op te maken dat er alleen voor nivolumab met spillage wordt gerekend, voor de andere geneesmiddelen niet. Gemiddeld genomen bedroegen de kosten voor

postdiscontinuatie therapie in de pembrolizumab arm € 1.994 en in de docetaxel arm € 3.622. Er werden geen (kosten van) bijwerkingen berekend.

Voor de berekening in het model wordt aangenomen dat deze behandelingen per patiënt eenmalig zijn: dus alleen als 3^e lijns behandeling na progressie. Echter, in het model zijn deze kosten niet in de toestand PD verwerkt, maar zijn eenmalig als harde kosten toegevoegd aan de analyse direct bij de eerste cyclus in het eerste jaar.

Net als in de analyse voor nivolumab is er uitgegaan dat in de laatste levensfase extra zorgkosten gemaakt worden. Deze waren geschat op € 1.243 voor de laatste 28 dagen voor overlijden.

Tabel 10: Overzicht inputwaardes directe medische kosten

Kostencategorie	Gemiddelde kosten	Minimum - maximum waarde	Bron
<i>PD-L1 testen / patiënt testen</i>			
- PD-L1 IHC 22C3 pharmDx	€ 110	€ 20 - € 110	MSD data on file
- Bioptie	€ 238,97	NA	Kostenhandleiding ²¹
<i>Geneesmiddelenkosten / cyclus</i>			
- Pembrolizumab	€ 6.345	NA	Z-index Mei 2016
- Docetaxel	€ 658	€ 97 - € 388 per flacon	KN010 ⁷
<i>Toedieningskosten / cyclus</i>			
- Pembrolizumab	€ 184	€ 125 - € 272	Nivolumab assessment ¹⁰
- Docetaxel	€ 326	€ 221 - € 481	
<i>Ziekte gerelateerde kosten</i>			
- PF state / week	€ 50	€ 37 - € 62	Nivolumab assessment
- PD state / week	€104	€ 78 - € 129	
- Post-discontinuation pembrolizumab	€ 1.994	€ 1.496 - € 2.493	KN010
- docetaxel	€ 3.622	€ 2.716 - € 4.527	Z-index Mei 2016
- Terminale zorg (laatste 28 dagen)	€ 1.243	€ 932 - € 1.554	Nivolumab assessment
<i>Kosten bijwerkingen/ patient</i>			
- pembrolizumab	€ 196	€ 98 - € 293	Nivolumab assessment
- docetaxel	€ 691	€ 346 - € 1.037	KN010

2.4.3.2 Directe niet-medische kosten

Directe niet-medische kosten (of kosten buiten de gezondheidszorg) zijn kosten die

optreden buiten de formele gezondheidszorg maar die wel een directe relatie hebben met de ziekte of behandeling.

In het model zijn mantelzorgkosten en reiskosten naar het ziekenhuis meegenomen. Ook hier is voor dezelfde uitgangspunten gekozen als nivolumab en als gevolg met dezelfde bedragen gerekend. Voor de informele zorg is uitgegaan van 8 uur/ week in progressie vrije toestand en 12 uur/ week tijdens ziekteprogressie. Verder was in de berekening uitgegaan dat patiënten in de nivolumab arm een betere kwaliteit van leven hadden en daarom 2uur/ week minder informele zorg ontvingen. Dit verschil in informele zorg is wel in de huidige analyse toegepast, ondanks dat op basis van de analyse van EQ-5D gegevens geen significant of relevant verschil in kwaliteit van leven tussen de pembrolizumab en docetaxel arm werd gevonden.

De reiskosten zijn eveneens gelijk aan het nivolumab dossier en gebaseerd op een gemiddelde afstand van 10,5 km naar een ziekenhuis. Deze hogere afstand dan wordt aanbevolen in de kostenhandleiding is ter compensatie dat pembrolizumab slechts in een aantal gespecialiseerde centra kan worden toegediend. De reiskosten per behandeling worden geschat op €23.

In het model worden de mantelzorgkosten en reiskosten direct opgeteld bij de kostencategorieën 'disease management' van PF en PD, en bij de 'toedieningskosten' respectievelijk. In de resultaten zijn deze kosten ook niet apart weergegeven.

Tabel 11: Directe niet-medische kosten

Kostencategorie	Gemiddelde kosten	Minimum - maximum waarde	Bron
<i>Mantelzorg / week</i>			
- Pembrolizumab PD	€ 84	€ 63 - € 105	Nivolumab assessment
- Pembrolizumab PF	€ 140	€ 105 - € 175	
- Docetaxel PD	€ 112	€ 84 - € 140	
- Docetaxel PF	€ 168	€ 126 - € 210	
<i>Reiskosten</i>			
reiskosten / cyclus	€ 23	€ 18 - € 29	Nivolumab assessment

2.4.3.3 Indirecte niet-medische kosten

Indirecte niet-medische kosten zijn kosten gemaakt buiten de gezondheidszorg. Dit zijn met name productiviteitskosten door het verlies van productiviteit door ziekte.

In het model zijn geen kosten als gevolg van productiviteitsverliezen betrokken. De aanvragers motiveren dat dit scenario hetzelfde is als bij de analyse van nivolumab. In die analyse zijn ook geen productiviteitskosten betrokken.

In Nederland is het merendeel van de patiënten boven de pensioenleeftijd. Daarbij komt dat de ernst van de ziekte aannemelijk maakt dat de meeste patiënten niet meer aan het arbeidsproces deel zullen nemen.

2.4.3.4 Discussie kosten:

Zoveel mogelijk kosten en kostencategorieën zijn door de aanvragers gelijk

gehouden met die uit het nivolumab rapport. Deze kosten zijn eerder door de WAR goedgekeurd.

- De dosering van pembrolizumab is afhankelijk van het gewicht. Het gemiddelde gebruik van 3,3 flacons/ behandeling in het model is iets lager dan de 3,6 die in de budget impact analyse is berekend op basis van Nederlandse gemiddelden. De KN010 studie was een internationale studie. Mogelijk dat de populatie in de studie niet helemaal overeenkomt met de gemiddelde Nederlandse patiënt. Het model biedt de mogelijkheid om deze patiëntkarakteristieken aan te passen. In een scenarioanalyse kan dit nader verkend worden.
- Voor de dosering van docetaxel en de dosering van de post-progressie derde lijns behandelingen (behalve nivolumab) gaan de aanvragers niet uit van spillage. Het lijkt niet consistent om voor beide behandelingen aparte definities van de geneesmiddelenkosten te hanteren. Het model biedt de mogelijkheid, ook voor de andere geneesmiddelen om met spillage van alle geneesmiddelen te rekenen.
- De toedieningskosten zijn gebaseerd op de analyse van nivolumab. Deze kosten zijn per toediening en lijken afhankelijk te zijn van het bezoek aan specialistische verpleegkundige en niet zozeer de duur van toediening. Het is de vraag of een kortere toedieningsduur leidt tot kostenbesparing. Het lijkt consistent om € 369 per toediening/ cyclus van 3 weken te rekenen.
- Vergeleken met de Checkmate057 studie van nivolumab, werden in KN010 iets meer patiënten na progressie met een 3^e of latere lijns middel behandeld. Nivolumab en pemetrexed kwamen niet in de opties van Checkmate voor, terwijl bij KN010 een groot deel van de patiënten in de docetaxel arm voor behandeling met nivolumab koos. De kosten van 3^e lijns behandeling zijn dan ook hoger dan in de nivolumab analyse. Met name in de docetaxel arm zijn de kosten hoger. Dit is voornamelijk aan de kosten van nivolumab toe te schrijven.
- De kosten van AEs en post-progressie behandeling worden beide in het model éénmalig aan de hele cohort simulatie toegevoegd. Dit gebeurt direct bij de 1^e cyclus in het eerste jaar en niet pas wanneer progressie optreedt. Er kan in het model dus niet worden gevarieerd in kansen op deze kosten. Ook vindt er vanwege het gekozen tijdstip geen discontering plaats.

2.4.3.5 Conclusie kosten

Het Zorginstituut kan zich ondanks enkele hierboven beschreven tekortkomingen vinden in de gekozen aanpak van het berekenen van de kosten

2.5 **Validatie en gevoeligheidsanalyses**

2.5.1 *Validatie*

Interne en externe validatie

De aanvragers geven aan dat zij het model hebben laten reviewen door twee onafhankelijke modelexperts, die verder niet bij de betrokken waren bij de programmering. De modelvalidatie zou de structuur, modelinputs, formules en VBA codes beslaan. Er ontbreekt echter een rapportage met bevindingen en eventuele aanpassingen naar aanleiding van de validatiestappen.

De klinische resultaten van het model zijn wel (deels) gevalideerd op andere datasets. Aangezien voor de PFS de eerste 52 weken de Kaplan-Meier curve van de studieresultaten is gebruikt, is de mediane PFS van het model dezelfde als de KN010 studie.

Zoals beschreven in de sectie 'effectiviteit' (2.4.2) hebben de aanvragers de lange termijn resultaten van de OS survival modellen vergeleken met lange termijn

resultaten van een fase 2 studie met pembrolizumab en voor docetaxel met een retrospectieve studie met overlevingsgegevens van 2^e lijns NSCLC behandeling.

2.5.2 *Gevoeligheidsanalyses*

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

-

2.5.2.1 Univariate gevoeligheidsanalyses

In tabel 12 staat een overzicht van de gekozen parameters en de minimum en maximum waarden voor de univariate analyse, zoals deze door de aanvragers zijn verwerkt in het rapport.

Het model werkt niet met transitiekansen maar met proporties op basis van de verschillende overlevingscurves. De aanvragers hebben de parameter schatting met 95% betrouwbaarheidsintervallen gevarieerd. Utiliteiten zijn arbitrair met 20% gevarieerd. Alle kostencategorieën zijn arbitrair met 25% gevarieerd.

Alleen de kosten behorend bij direct medische kosten zijn betrokken in de univariate analyse.

Voor de PD-L1 test is alleen een lager bedrag getoetst. Alleen direct medische kosten zijn gevarieerd. De kosten behorend bij het maatschappelijk perspectief zijn niet gevarieerd, zoals de mantelzorgkosten en reiskosten.

Tabel 12: Overzicht van parameters, distributies en limieten gebruikt in de univariate gevoeligheidsanalyse, zoals door de aanvragers in het dossier genoemd

Parameter	Base case analysis	DSA Range		Rationale
PFS - pembrolizumab	KM9 + Weibull onwards	95% CI limits of the parameter estimates		Assumption
PFS - docetaxel	KM9 + exponential onwards	95% CI limits of the parameter estimates		Assumption
ToT - pembrolizumab	Gompertz model	95% CI limits of the parameter estimates		Assumption
OS - pembrolizumab	KM52 + exponential onwards	95% CI limits of the parameter estimate		Assumption
OS - docetaxel	KM52 + exponential onwards	95% CI limits of the parameter estimate		Assumption
Cost of PD-L1 test	€105	Minimum cost of €20		Minimum is price of antibody
Utilities	Utility by progression status	95% CI limits of the parameter estimate		Assumption
Disease management cost PF / week	€ 50	+/- 25%		Assumption
Disease management cost PD / week	€ 104	+/- 25%		Assumption
Cost of post-discontinuation regimen pembrolizumab		€ 1,994	+/- 25%	Assumption
Cost of post-discontinuation regimen docetaxel		€ 3,622	+/- 25%	Assumption
Death-related cost		€ 2,431	+/- 25%	Assumption
AE management cost - pembrolizumab		€ 196	+/- 50%	Assumption
AE management cost - docetaxel		€ 691	+/- 50%	Assumption

Discussie:

- Er zijn in het model veel meer parameters gevarieerd, zowel in de univariate als in de probabilistische gevoeligheidsanalyse (zie volgende sectie) dan in het dossier benoemd. Betreft de kosten, zijn helaas alleen maar de geaggregeerde kosten per gezondheidstoestand gevarieerd.
- Uit tabel 10 met het overzicht van de kosten inputgegevens lijken daadwerkelijk wel minimum en maximumbedragen van de individuele kostencategorieën gedefinieerd en beschikbaar. De gevoeligheidsanalyses hadden op deze individuele kosten moeten worden toegepast.

•

2.5.2.2 Probabilistische gevoeligheidsanalyses

In tabel 13 staat het overzicht van de parameters die zijn gevarieerd in de PSA zoals door de aanvragers in het dossier is weergegeven. De PSA is met 1000 iteraties uitgevoerd.

Tabel 13: Overzicht parameters en distributie in de probabilistische gevoeligheidsanalyse

Parameter	Base case analysis	PSA Distribution Model
PFS - pembrolizumab	KM9 + Weibull onwards	Random numbers generated from multivariate normal distribution model
PFS - docetaxel	KM9 + exponential onwards	Random numbers generated from multivariate normal distribution model
ToT - pembrolizumab	Gompertz	Random numbers generated from multivariate normal distribution model
OS - pembrolizumab	KM52 + exponential onwards	Random numbers generated from multivariate normal distribution model
OS - docetaxel	KM52 + exponential onwards	Random numbers generated from multivariate normal distribution model
PD-L1 test	€ 110	Uniform distribution using the DSA range as limits i.e. from €20-€110.
Utilities	Based on KN010 trial data	Beta distributions using the mean and standard error estimated (SE) from the KN010 trial
Disease management cost in PF / week	€ 50	Lognormal distribution with the SE set at 20% of the base-case value
Disease management cost in PD / week	€ 104	Lognormal distribution with the SE set at 20% of the base-case value
Cost of post-discontinuation regimen pembrolizumab	€ 1,994	Lognormal distribution with the SE set at 20% of the base-case value
Cost of post-discontinuation regimen docetaxel	€ 3,622	Lognormal distribution with the SE set at 20% of the base-case value
Death-related cost	€ 1,243	Lognormal distribution with the SE set at 20% of the base-case value
AE management cost / patient pembrolizumab	€ 196	Lognormal distribution with the SE set at 20% of the base-case value
AE management cost / patient docetaxel	€ 691	Lognormal distribution with the SE set at 20% of the base-case value

2.5.2.3 Scenarioanalyses

In het model zijn verschillende scenario's opgenomen om alternatieven op de methodieke keuzes of base case uitgangspunten te toetsen. Het gaat daarbij om keuzes over de modelleringsfuncties voor PFS, OS en ToT; verschillende disconteringsvoeten, tijdshorizon en berekening van utiliteiten. De rationale en berekeningen van parameters van deze scenario's zijn bij de relevante onderdelen in voorgaande secties besproken. In tabel 14 staat nogmaals een overzicht van deze scenario's.

Tabel 14: Overzicht scenario analyses

<i>parameter</i>		
Gezondheidszorg perspectief		
Tijdshorizon (jaren)	5	20
Alternatieve disconteringsvoet: kosten (%), effect (%)	5%, 0%	0%, 5%
PFS als proxy for Time on Treatment (ToT), limieten: behandelduur (Jaren)	< 2	tot 10
Vial sharing, % spillage	0%	50%
Alternatieve modelering OS, PFS, ToT:		
<ul style="list-style-type: none"> · ToT pembrolizumab = Log logistic · PFS pembrolizumab = Log logistic · PFS docetaxel = Gompertz · OS pembrolizumab = Log logistic · OS docetaxel = Weibull · Lange termijn hazard rate uit SEER database toepassen op OS modellen na jaar 5 (vanaf week 260) 		
Methodiek utiliteiten berekening	Time to death	AE geëxcludeerd

Discussie:

- Aanvullend was het wenselijk geweest enkele scenario's in het dossier op te nemen. Voor elk van onderstaande scenario's geldt dat het model hier al de mogelijkheid toe biedt en de resultaten in hoofdstuk 3 worden weergegeven.
 - Een analyse op de subgroep patiënten met PD-L1 $\geq 50\%$, aangezien in KN010 op deze parameter was gestratificeerd en deze subgroep betere klinische resultaten had dan de hele populatie met PD-L1 $\geq 1\%$. Er is echter geen uitleg welke survival functie voor de schatting van PFS en OS de voorkeur hebben voor deze subgroepen. De resultaten van zijn ook precies omgekeerd dan zou worden verwacht, namelijk een hogere ICER bij PD-L1 $\geq 50\%$
 - Een apart scenario voor de twee histologie groepen plaveiselcel en niet-plaveiselcel NSCLC. Er was echter niet op histologie gestratificeerd in KN010. Er is echter geen uitleg bij de gebruikte methodiek. Resultaten moeten met voorzichtigheid worden geïnterpreteerd.

Conclusie gevoeligheidsanalyses:

Het Zorginstituut kan zich vinden in de uitgevoerde gevoeligheidsanalyses.

3 Resultaten Farmaco-Economische evaluatie

3.1 Incrementele en totale effecten

Behandeling met pembrolizumab resulteert in een winst in kwaliteit van leven ten opzichte van docetaxel van 0,61 en een winst in gewonnen levensjaren van 0,84 LYG. Niet verdisconteerd zijn deze winsten 0,63 in kwaliteit van leven en 0,87 in LYG.

Tabel 15: Incrementele effecten van behandeling met pembrolizumab versus docetaxel, discontering 1,5% en 0%

	Discontering 1,5%			Discontering rate 0%		
	Docetaxel	Pembro-lizumab	Difference	Docetaxel	Pembro-lizumab	Difference
Gewonnen levensjaren (LYG)	1,00	1,84	0,84	1,01	1,88	0,87
QALYs	0,74	1,35	0,61	0,75	1,38	0,63

3.2 Incrementele en totale kosten

In onderstaande tabel zijn de incrementele en totale kosten weergegeven van behandeling met pembrolizumab en docetaxel. Het is niet mogelijk om de kosten apart weer te geven voor de directe niet-medische kosten: Reiskosten zijn inbegrepen bij de toedieningskosten. De categorie ziekte-gerelateerde kosten (disease management) bevat tevens de kosten voor informele zorg.

Tabel 16: Totale en incrementele kosten van toevoeging van inzet van pembrolizumab versus docetaxel, discontering 4% en 0%

Kosten categorieën	Discontering 4%			Discontering rate 0%		
	Docetaxel	Pembro-lizumab	Difference	Docetaxel	Pembro-lizumab	Difference
PD-L1 test	€ 0	€ 168	€ 168	€ 0	€ 168	€ 168
Drug	€ 3,107	€ 65,308	€ 62,201	€ 3,108	€ 65,945	€ 62,838
Administration [#]	€ 1,573	€ 1,933	€ 360	€ 1,573	€ 1,952	€ 379
Disease management [§]	€ 10,631	€ 18,702	€ 8,071	€ 10,875	€ 20,162	€ 9,287
Post-discontinuation therapy	€ 3,631	€ 2,003	-€ 1,628	€ 3,631	€ 2,003	-€ 1,628
Terminal care	€ 1,217	€ 1,167	-€ 50	€ 1,243	€ 1,222	-€ 21
AE cost	€ 691	€ 196	-€ 496	€ 691	€ 196	-€ 496
Total cost	€ 20,851	€ 89,476	€ 68,626	€ 21,121	€ 91,648	€ 70,527

[#] Travel cost included

[§] Home care cost in PF and PD state included

De behandeling met pembrolizumab resulteert in € 68.626 extra kosten (verdisconteerd) ten opzichte van docetaxel. Veruit het grootste deel van deze kosten bestaan uit de geneesmiddelkosten van pembrolizumab.

3.3 Incrementele kosteneffectiviteitsratio 's

De aanvrager rapporteert de volgende incrementele kosteneffectiviteits-ratio's (ICERs): € 82.000 per LYG en € 112.953 per QALY ten opzichte van docetaxel (zie tabel 16).

Tabel 16: Incrementele kosteneffectiviteit van pembrolizumab versus docetaxel

	Discontering 4%/1,5%		Discontering 0%	
	Cost per QALY	Cost per LYG	Cost per QALY	Cost per LYG
Incremental	€ 112,953	€ 82,000	€ 110,723	€ 80,336

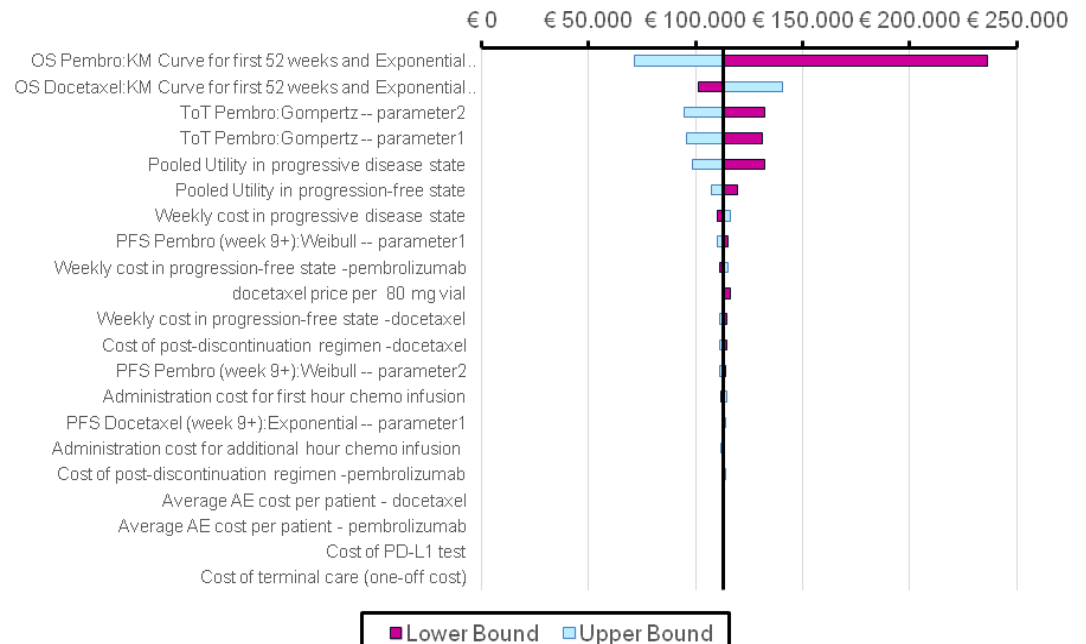
3.4 Gevoeligheidsanalyses

3.4.1 Univariate gevoeligheidsanalyses

Tabel 17 geeft de resultaten van de univariate gevoeligheidsanalyse weer zoals gerapporteerd door de aanvrager. Het betreft alleen de parameters die betrekking hebben op de survivalcurves van OS en time-on-treatment, en de utiliteiten. Er zijn geen resultaten weergegeven van de univariate analyses op de verschillende behandelkosten zoals weergegeven in tabel (uit sectie 2.5)

Tabel 17: Resultaten univariate gevoeligheidsanalyses

	ICER (€/LYG)		ICUR (€/QALY)	
	lower	upper	lower	upper
Base case	82.000		112.953	
Univariate sensitivity analysis				
OS Pembro:KM Curve for first 52 weeks and Exponential onwards -- parameter1	177,801	51,179	236,526	71,308
OS Docetaxel:KM Curve for first 52 weeks and Exponential onwards -- parameter1	73,083	102,648	101,006	140,318
ToT Pembro:Gompertz -- parameter2	96,183	68,847	132,491	94,836
ToT Pembro:Gompertz -- parameter1	95,149	69,432	131,066	95,641
Pooled Utility in progressive disease state	No change		132,390	98,493
Pooled Utility in progression-free state	No change		119,299	107,249



Figuur 6: Tornado diagram van de multi-way gevoeligheidsanalyse, zoals gerapporteerd door de aanvrager.

In bovenstaand tornadodiagram zijn de 21 variabelen weergegeven die de meeste impact hadden op de spreiding van de ICER, zoals door de aanvragers zijn gevarieerd in de univariate gevoeligheidsanalyse. Dat zijn meer parameters dan in de tabel in sectie 2.5 zijn aangegeven.

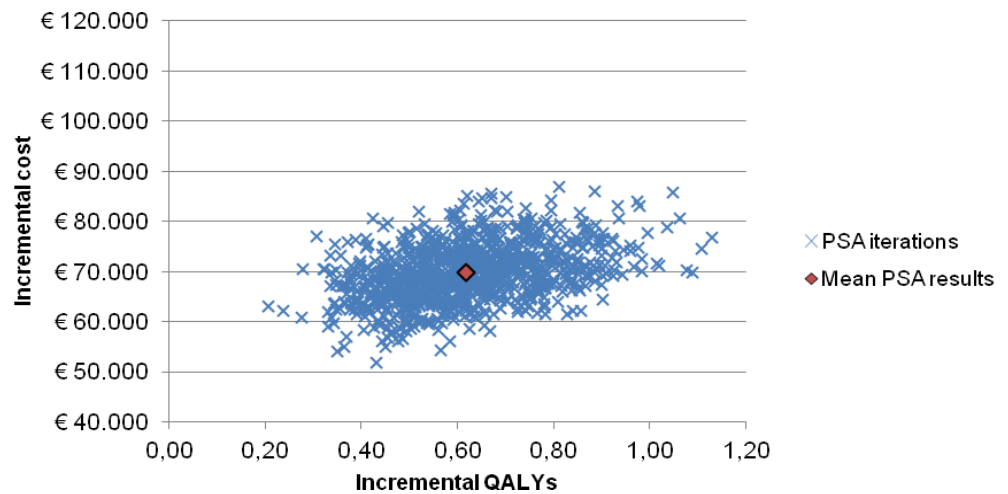
Uit het diagram is op te maken dat de parameters met de grootste impact op de ICERs waren die te maken hebben met de schatting van de overall survival (OS). Variatie op de parametrische functie voor de extrapolatie van de overleving in pembrolizumab had het grootste effect op de schatting van de ICER. De parameter die de behandelduur schat met pembrolizumab had daarna de grootste impact, gevolgd door variatie op de utiliteiten.

3.4.2 Probabilistische gevoeligheidsanalyses

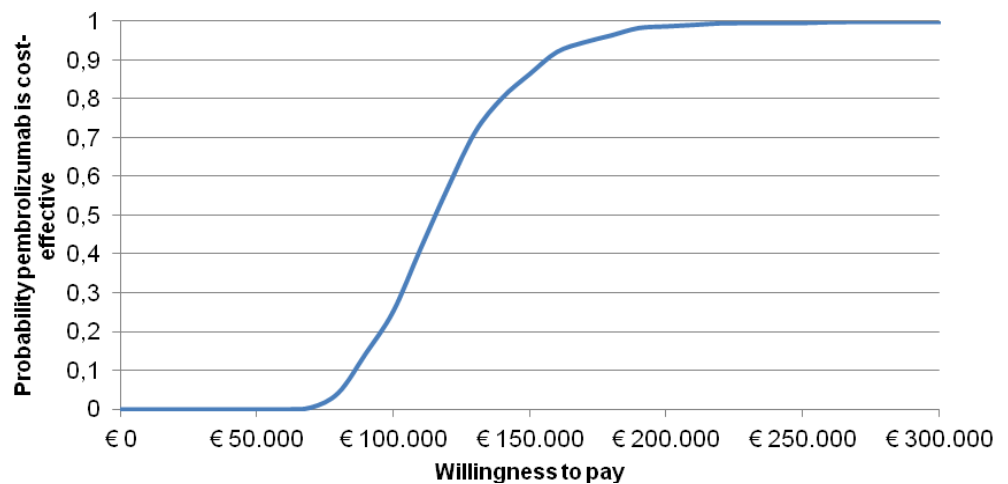
Figuur 7 en 8 geven de resultaten van de probabilistische gevoeligheidsanalyses (probabilistic sensitivity analysis, PSA) ten opzichte van docetaxel weer.

De gemiddelde ICER bij 1000 simulaties bedroeg €113.129/QALY. Incrementele effecten vielen tussen 0,3 en 1,1 QALYs. De incrementele kosten waren tussen €50.000 en €90.000.

Bij een drempelwaarde van € 80.000/ QALY is de kans dat pembrolizumab kosteneffectief is ca 4 %.



Figuur 7: Incrementele kosten en effecten van pembrolizumab ten opzichte van docetaxel: probabilistische gevoeligheidsanalyse (PSA) met ... simulaties van ... patiënten.



Figuur 8: "Cost effectiveness acceptability curve" (CEAC) van de vergelijking tussen pembrolizumab versus docetaxel (gebaseerd op PSA met 1000 simulaties).

3.4.3 Scenario-analyses

In onderstaande tabel zijn de resultaten weergegeven van de scenario analyses, zoals door de aanvragers gerapporteerd. Uit de tabel is op te maken dat de verschillende scenario analyses met alternatieve parametrische functies op de overlevingscurves nauwelijks een effect hadden op de uitkomst.

Een langere tijdshorizon van het model leidde niet tot veel verandering in de resultaten. Wanneer echter een kortere tijdshorizon van 5 jaar wordt aangehouden, stijgt de ICER tot bijna €145.000/QALY. Dit zou verklaard kunnen worden, doordat alle geneesmiddelenkosten vooral aan het begin van de tijdsperiode worden gemaakt, en de gezondheidseffecten (overleving) vooral in de laatste tijdsperiode. Na 5 jaar zijn nog niet alle effecten behaald. Een tijdshorizon van 10 jaar lijkt aangewezen.

Het voorkomen van spillage (0% wastage) deed volgens de rapportage van de

aanvragers de ICER dalen tot ongeveer €97.000/QALY. Wanneer in het model deze optie wordt geselecteerd, bedraagt de ICER € 98.507/QALY. Wanneer de behandelduur niet wordt beperkt tot maximaal 2 jaar, en deze wordt geschat met de PFS (welke een lichte onderschatting van de ICER geeft), steeg de ICER tot €120.000/ QALY.

Wanneer utiliteiten worden benaderd met een time-to-death aanpak, zou de ICER eveneens lager uitvallen.

Tabel 18: Resultaten scenario analyses

			ICUR (€/QALY)	
	min	max	min	max
Base case			€ 112.953	
Scenario analyses				
Gezondheidszorg perspectief			105.649	
Tijdshorizon (jaren)	5	20	144.624	108.850
Discontering kosten (%), effecten (i%)	5%, 0%	0%, 5%	107.069	128.769
PFS als proxy for Time on Treatment (ToT), max. behandelduur	< 2 jr	tot 10 jr	104.005	120.909
Vial sharing, % spillage	0%	50%	96.901	104.927
Alternatieve modellering OS, PFS, ToT:				
· ToT pembrolizumab = Log logistic				115.223
· PFS pembrolizumab = Log logistic				105.290
· PFS docetaxel = Gompertz				112.734
· OS pembrolizumab: Log logistic				105.669
· OS docetaxel: Weibull				105.192
· OS docetaxel: KM 62 wk + exp				108.186
· Lange-termijn hazard rate uit SEER database op OS modellen na 5 jaar (vanaf week 260)				105.192
Utiliteiten gebaseerd op:	Time to death	Excl. AE	99.135	112.610
Additionele scenario's in model				
Histologie NSCLC	plaveisel	Niet-plaveisel	139.162	103.307
% PD-L1 expressie	1-49%	≥50%	104.440	117.284
Zonder bijwerkingen*			113.769	
Zonder kosten behandelingen post-progressie			115.633	
Gemiddeld gewicht gelijk aan NL bevolking	77kg		120.405	

* Alleen de kosten zijn verwerkt in het model.

Naast de scenario's die door de aanvragers zijn vermeld in het dossier, biedt het model nog enkele opties voor scenario's en veel mogelijkheden voor het aanpassen van invoerwaardes. Wanneer de subgroepen plaveiselcel en niet-plaveiselcel worden bekeken, blijkt de ICER voor plaveiselcel NSCLC bijna €140.000/QALY te bedragen, terwijl de ICER voor niet-plaveiselcel NSCLC bijna een derde lager is. Deze ICER is ongeveer in dezelfde orde van grootte als van nivolumab bij plaveiselcel NSCLC.

In de subgroep met PD-L1 $\geq 50\%$ blijkt de ICER eveneens hoger ten opzichte van de base case, terwijl voor deze subgroep juist een gunstiger effectiviteit was geconcludeerd. Het model geeft weer dat de tijd in PF met 5,5 maand is toegenomen (en dus de behandelduur ook), terwijl de tijd in OS slechts met 3 maanden was toegenomen. De toename in kosten is relatief hoger geweest dan de toename in effecten vergeleken bij de hele groep.

In hoofdstuk 1 is beargumenteerd dat de relevante referentiewaarde bij gevorderd NSCLC € 80.000/QALY bedraagt. In de huidige analyse is de kans dat behandeling met pembrolizumab kosteneffectief is, 4,3%. Wanneer de prijs van pembrolizumab met iets meer dan 30% daalt, kan de ICER onder de grens van €80.000/QALY vallen.

4 Discussie en Conclusies

De aanvragers hebben een farmaco-economische opgesteld, waar de kosteneffectiviteit wordt onderzocht van de behandeling van pembrolizumab vergeleken met docetaxel bij patiënten met gevorderd NSCLC, ECOG 0-1 en bij wie de tumor een PD-L1 expressie van $\geq 1\%$ heeft.

Eerder is het geneesmiddel nivolumab, dat een vergelijkbaar werkingsmechanisme heeft, voor een vergelijkbare plaats in de behandeling beoordeeld, maar alleen voor de subindicatie plaveiselcel NSCLC.

De aanvrager heeft voor de aanpak van de modellering gekozen om zoveel mogelijk dezelfde uitgangspunten en invoerwaardes te nemen als eerder in de analyse voor nivolumab was gedaan. Een (mogelijk) verschil in uitkomsten tussen beide analyses is dan niet meer toe te schrijven aan een verschil in uitgangspunten. De aanvragers hebben in de analyse de effecten en het optreden van bijwerkingen gemodelleerd zoals die in de pivotal klinische trial Keynote 010 werden behaald.

De aanvragers claimen dat behandeling met pembrolizumab leidt tot een winst in QALYs en een toename in kosten. De aanvragers rapporteren een ICER van **€ 112.953/ QALY**.

De gevoeligheidsanalyses laten zien dat het model vooral gevoelig is voor variatie van parameters die aangrijpen op de schatting van algehele overleving en parameters die van invloed zijn op de duur (en daarmee de kosten) van behandeling. Veruit het grootste deel van de kosten in het model worden bepaald door de geneesmiddelkosten.

Gezien de ziektelast wordt voor patiënten met gevorderd NSCLC een referentiewaarde van €80.000/QALY relevant geacht. De kans dat behandeling met pembrolizumab kosteneffectief is, gegeven deze referentiewaarde, is 4%. Wanneer de prijs van pembrolizumab met iets meer dan 30% daalt, kan de ICER onder de grens van €80.000/QALY vallen.

Conclusie:

Het Zorginstituut concludeert na advisering door de WAR dat de kosteneffectiviteitsanalyse van pembrolizumab bij de behandeling van gevorderd NSCLC van voldoende methodologische kwaliteit is om een uitspraak te kunnen doen over de kosteneffectiviteit. Zorginstituut Nederland acht bij een voor deze aandoening relevante referentiewaarde van €80.000 per QALY de kans dat hier sprake is van een kosteneffectieve interventie rond de 4% ligt.

5 Literatuur

¹ EMA. SmPC Keytruda. 15 augustus 2016

² Reck M, Popat S, Reinmuth N, et al. Metastatic non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2014;25 Suppl 3:iii27-iii39.

³ Goldstraw P, Ball D, Jett JR, et al. Non-small-cell lung cancer. *Lancet* 2011;378:1727-40.

⁴ Landelijke werkgroep longtumoren. Richtlijn niet-kleincellig longcarcinoom versie 2.2. 2011. via <http://www.oncoline.nl/niet-kleincellig-longcarcinoom>.

⁵ Zorginstituut Nederland. Farmacotherapeutisch rapport pembrolizumab (Keytruda®) bij de behandeling van niet-kleincellig longkanker met PD-L1-expressie

⁶ CieBOM. Nivolumab bij gevorderd plaveiselcelcarcinoom van de long. 2015. via <http://www.nvmo.org/files/adviezen%20commissie%20BOM/00%20-%20BOM-adviezen%20-%20Nivolumab%20bij%20NSCLCv2.pdf>.

⁷ Herbst RS, Baas P, Kim DW, et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. *Lancet* 2016;387:1540-50

⁸ Zorginstituut Nederland. Budget impact analyse pembrolizumab (Keytruda®) bij de behandeling van gevorderd niet-kleincellig longcarcinoom (NSCLC) met PD-L1 expressie. 2016

⁹ IKNL; 2014. cijfersoverkanker.nl geraadpleegd augustus 2016.

¹⁰ Zorginstituut Nederland. Farmaco-Economisch rapport voor nivolumab (Opdivo®) bij de behandeling van plaveiselcel NSCLC. November 2015

¹¹ World Health Organization. WHO methods and data sources for country - level causes of death 2000 - 2012. Beschikbaar via: http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/GlobalCOD_method_2000_2012.pdf?ua=1

¹² Nafees B, Stafford M, Gavriel S, Bhalla S, Watkins J. Health state utilities for non small cell lung cancer. *Health Qual Life Outcomes* 2008; 6:84

¹³ Landelijke werkgroep longtumoren. Richtlijn niet-kleincellig longcarcinoom versie 2.3. 2015. via <http://www.oncoline.nl/niet-kleincellig-longcarcinoom>

¹⁴ EMA. EPAR pembrolizumab. Augustus 2016.

¹⁵ Integraal Kankercentrum Nederland. Kankerzorg in beeld, longkanker. Geraadpleegd augustus 2016 via www.iknl.nl

¹⁶ Latimer N. NICE DSU Technical Support Document 14: Survival Analysis for Economic

Evaluations Alongside Clinical Trials - Extrapolation with Patient-level Data. Sheffield: Report by the Decision Support Unit 2011. <http://docplayer.net/11340696-Nice-dsu-technical-support-document-14-survival-analysis-for-economic-evaluations-alongside-clinical-trials-extrapolation-with-patient-level-data.html>

¹⁷ National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Nintedanib for previously treated locally advanced, metastatic, or locally recurrent non-small-cell lung cancer. NICE technology appraisal guidance [TA347]. [2015 Available from: URL:<http://www.nice.org.uk/guidance/ta347>; Accessed March 2016]

¹⁸ National Institute for Health and Care Excellence. Nivolumab for previously treated locally advanced or metastatic squamous non-small-cell lung cancer. Committee Papers. [2016 Available from: URL:Available at: <https://www.nice.org.uk/guidance/GID-TAG506/documents/committee-papers>; accessed March 2016]

¹⁹ Nafees B, Stafford M, Gavriel S, Bhalla S, Watkins J. Health state utilities for non-small cell lung cancer. Health Qual Life Outcomes. 6,84 (2008)

²⁰ iBMG. Nivolumab (Opdivo®) bij gevorderd plaveiselcel carcinoom van de long. Kosteneffectiviteit en op waarde gebaseerde prijsbenchmarks. November 2015. Geraadpleegd via www.Zorginstituutnederland.nl september 2016

²¹ Hakkaart-van Roijen L, van der Linden N, Bouwmans C, Kanters TA, Tan SS. Kostenhandleiding: Methodologie van kostenonderzoek en referentieprijzen voor economische evaluaties in de gezondheidszorg. In opdracht van Zorginstituut Nederland. Geactualiseerde versie 2015.



Zorginstituut Nederland

Budget Impact Analyse pembrolizumab
(Keytruda[®]) bij de behandeling van gevorderd
niet-kleincellig longcarcinoom (NSCLC) met
PD-L1 expressie

onderdeel van de initiële beoordeling van medisch
specialistische geneesmiddelen

Datum 11 november 2016
Status Definitief

Colofon

Zaaknummer	2015115893
Volgnummer	2016103365
Contactpersoon	mevr. J. de Boer, arts, secretaris WAR CG +31 (0)20 797 85 23
Auteur(s)	mw. N. Dragt
Afdeling	Sector Zorg, afdeling Pakket

Inhoud

Colofon—1

1 Inleiding—5

- 1.1 Geregistreerde indicatie—5
- 1.2 Plaats in het behandelalgoritme—5

2 Uitgangspunten—7

- 2.1 Aantal patiënten—7
- 2.2 Substitutie—9
- 2.3 Kosten per patiënt per jaar—9
 - 2.3.1 Geneesmiddelkosten—9
 - 2.3.2 Breder perspectief: directe geneesmiddel gerelateerde kosten—11
- 2.4 Aannames—13

3 Budget Impact Analyse—15

- 3.1 Budget impact: alleen geneesmiddelkosten—15
- 3.2 Budget impact: directe geneesmiddel gerelateerde kosten—16
- 3.3 Indicatieuitbreidingen en andere voorziene effecten—17

4 Conclusie—21

5 Referenties—23

1 Inleiding

In het kader van de pakketbeoordeling van specialistische geneesmiddelen brengt Zorginstituut Nederland advies uit over de verwachte (geneesmiddel)kosten wanneer pembrolizumab (Keytruda®) wordt toegevoegd aan het verzekerde pakket voor de behandeling van longcarcinoom.

Het doel van deze budget impact analyse is een schatting te maken van de kosten die met het gebruik van het middel gepaard gaan in het jaar 2019. Uitgangspunten zijn de potentiële patiëntenpopulatie met de indicatie waarvoor de Wetenschappelijke Advies Raad (WAR) een therapeutische gelijke of meerwaarde heeft vastgesteld en de geneesmiddelkosten. Indien relevant, wordt hierbij ook rekening gehouden met een eventuele kostenbesparing door substitutie van de huidige behandeling (in principe alleen geneesmiddelkosten).

1.1 Geregistreeerde indicatie

Pembrolizumab (Keytruda®) is geregistreerd voor de 'behandeling van lokaal gevorderd of gemetastaseerd niet kleincellig longcarcinoom (NSCLC) bij volwassenen met tumoren die PD-L1-expressie vertonen en die ten minste één eerdere chemotherapie hebben ondergaan. Patiënten met EGFR- of ALK-positieve tumormutaties moeten ook een hiervoor goedgekeurde behandeling hebben ondergaan voor deze mutaties vóór behandeling met KEYTRUDA'.¹

Pembrolizumab is tevens geregistreerd als monotherapie voor gebruik bij volwassenen voor de behandeling van gevorderd (inoperabel of gemetastaseerd) melanoom.¹

Het Zorginstituut heeft met het advies van de Wetenschappelijke Adviesraad vastgesteld dat pembrolizumab bij de behandeling in de tweede lijn van gevorderd NSCLC met PD-L1 expressie behoort tot de stand van wetenschap en praktijk bij patiënten met ECOG 0-1.

1.2 Plaats in het behandelalgoritme

De plaats van pembrolizumab in het behandelalgoritme is in de tweede of latere lijn. In de Nederlandse richtlijnen staat dat docetaxel monotherapie de standaard behandeling is geworden in de tweede lijn voor lokaal gevorderd of gemetastaseerd (stadium IIIb/IV) NSCLC.^{2,3}

Vanaf 1 maart 2016 is voor bovengenoemde indicatie ook nivolumab (Opdivo®), toegelaten tot het verzekerde pakket.⁴ Nivolumab is door het Zorginstituut beoordeeld voor de indicatie plaveiselcel NSCLC, waarin geconcludeerd werd dat nivolumab een therapeutische meerwaarde heeft ten opzichte van docetaxel bij patiënten met performance status 0-1 vanwege een langere mediane overleving en omdat het beter wordt verdragen.⁵ Ook de cieBOM adviseerde positief over de behandeling van nivolumab bij deze indicatie vergeleken met docetaxel.⁶ In de praktijk wordt nivolumab inmiddels ook toegepast bij patiënten met niet-plaveiselcel NSCLC. Nivolumab kan daarmee worden beschouwd als de nieuwe standaard tweedelijnsbehandeling bij patiënten met NSCLC en ECOG performance status 0-1.⁵

Nivolumab is net als pembrolizumab een PD-1 remmer. Nivolumab en pembrolizumab hebben een soortgelijk indicatiegebied en dezelfde plaats in het behandelalgoritme. Beide middelen kunnen worden toegepast voor tweede- of latere lijns behandeling van plaveiselcel en niet-plaveiselcel NSCLC, bij patiënten met tumorstadium IIIb/IV en ECOG 0-1.⁵ De geregistreerde indicatie van nivolumab is echter ongeacht PD-L1 expressie status, terwijl pembrolizumab alleen is geregistreerd voor patiënten met tumoren met PD-L1 expressie. Voor wat betreft de toepassing van deze middelen in de praktijk houdt dit in dat patiënten met een tumor zonder PD-L1 expressie, of waarbij het niet mogelijk bleek de expressie vast te stellen, niet in aanmerking komen voor behandeling met pembrolizumab. Deze patiënten zouden volgens de geregistreerde indicatie wel in aanmerking komen voor behandeling met nivolumab.

De inhoudelijke bespreking is afgerond in de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) vergadering van 26 september 2016.

2 Uitgangspunten

2.1 Aantal patiënten

Voor de aannahme van het aantal patiënten dat in aanmerking komt voor behandeling met pembrolizumab, wordt (deels) uitgegaan van dezelfde uitgangspunten die zijn gemaakt voor de berekening voor de budget impact analyse voor nivolumab in 2015.

Patiënten die volgens de geregistreerde indicatie in aanmerking komen voor behandeling, zijn patiënten met stadium IIIb of IV niet-kleincellig bronchuscarcinoom (NSCLC) met ziekteprogressie na een eerdere behandeling met platinumbevattende chemotherapie. In de pivotal klinische studie, waren alleen patiënten met ECOG performance status 0 en 1 opgenomen.⁷ In de geregistreerde indicatie is geen restrictie opgenomen betreffende de ECOG score. We nemen wel aan net als bij nivolumab het geval is, in de dagelijkse praktijk alleen patiënten met ECOG 0-1 in aanmerking komen voor behandeling met pembrolizumab, aangezien de meerwaarde ook alleen voor deze subgroep is vastgesteld. De beroepsgroep NVALT geeft aan dat dit ook hun uitgangspunt is.

In tabel 1 wordt weergegeven hoeveel patiënten wij maximaal verwachten dat over 3 jaar (in 2019) in aanmerking zullen komen voor behandeling met pembrolizumab. In de tekst na de tabel wordt de onderbouwing en berekening van deze aantallen gegeven.

Tabel 1: Geschatte aantal patiënten met gevorderd NSCLC met PD-L1 expressie dat jaarlijks in aanmerking komt voor behandeling met pembrolizumab

	2019	
Aantal nieuwe longkankerpatiënten (jaarlijks)	12.168	
Patiënten met NSCLC	9.177	
Patiënten dat zich jaarlijks presenteert met stadium IIIb/IV (53% + 60%*47% = 81%)	7.452	
In mindering: patiënten die afzien van 1 ^e lijns behandeling (20% - 30%)	5.216	5.961
In mindering: patiënten die deelnemen aan klinische studies (10%)	4.471	5.216
In aanmerking voor 2 ^e lijn met PD-1 remmer (50% - 80%)	2.236	4.173
Waarvan met PD-L1 expressie $\geq 1\%$ (55%)	1.230	2.295
Totaal aantal patiënten dat maximaal jaarlijks voor behandeling met pembrolizumab in aanmerking komt	1.230 – 2.295	

Incidentie en verhouding mannen/vrouwen

Volgens cijfers van IKNL was in 2014 (het meest recente jaar met volledige cijfers) de incidentie (= aantal nieuwe longkankerpatiënten) van longkanker in Nederland

12.168. Van alle longkanker patiënten hadden 9.177 patiënten NSCLC en was 59% man.⁸ De incidentie van longkanker in Nederland is stabiel. Er wordt aangenomen dat deze niet zal veranderen in de komende jaren tot 2019.

Gemetastaseerde of lokaal gevorderde patiënten, in aanmerking komend voor chemotherapie

Data van IKNL laten zien dat ten tijde van diagnose, 53% van de patiënten met NSCLC zich in stadium IIIb/IV bevonden.⁹ Op basis van overlevingsdata in een studie met Nederlandse NSCLC patiënten, komt naar voren dat ongeveer 60% van de resterende 47% patiënten met stadium I-IIIa uiteindelijk alsnog in stadium IIIb/IV terecht zal komen.^{6,10} Tezamen genomen, nemen we in deze berekening aan dat jaarlijks ongeveer 80% van alle patiënten met diagnose NSCLC uiteindelijk aan de indicatie IIIb/IV voldoen en potentieel in aanmerking komt voor eerstelijns behandeling met chemotherapie. Dit aantal bedraagt jaarlijks ongeveer 7.450 patiënten.

Volgens de beroepsgroep blijkt in de praktijk 20-30% van de patiënten af te zien van chemotherapie. Dit cijfer is gebaseerd op data uit een register voor melanomen. De beroepsgroep geeft aan hier geen harde cijfers over te hebben. Maar dat schattingen zijn op basis van wat in de verschillende longpraktijken wordt gemeld.

In de praktijk zal een deel van de patiënten deelnemen aan klinische studies. Schattingen over het aantal patiënten dat deelneemt, lopen uiteen. In deze berekening wordt een schatting van 10% aangehouden, die door de beroepsgroep wordt gehanteerd. In totaal zullen ongeveer 4470 – 5220 patiënten in aanmerking komen voor eerstelijns therapie.

Aantal patiënten in aanmerking voor tweedelijns behandeling

De patiënten die in aanmerking komen voor tweedelijnsbehandeling, met een voldoende performance score (ECOG 0-1), is de groep patiënten die in aanmerking zal komen voor behandeling met een PD-1 remmer. Er wordt uitgegaan van 20% van de patiënten die zich in een slechte gezondheidstoestand bevindt (ECOG 2 en hoger) en daarmee niet in aanmerking meer komt voor behandeling met een PD-1 remmer.¹¹

Er zijn voornamelijk geen cijfers beschikbaar voor het aantal patiënten, dat na eerstelijns behandeling met chemotherapie, daadwerkelijk over zal gaan op een tweedelijnsbehandeling. Wanneer alle patiënten met ECOG 0-1 behandeld zullen worden, zal maximaal 80% van de patiënten na eerstelijns in aanmerking komen voor een tweedelijnsbehandeling. Dit zal als maximaal scenario worden aangehouden. Mogelijk zal ook een deel van de fitte patiënten in de praktijk afzien van behandeling, of deelnemen aan een klinische trial. Voor een scenario met een minimale schatting gaan we net als in de BIA voor nivolumab uit van 50% van de patiënten. De beroepsgroep geeft aan dat als je naar verschillende grote gerandomiseerde studies met tweedelijnsbehandelingen kijkt dat ook ongeveer 50% is.

In totaal zouden daarmee ongeveer 2240 – 4170 patiënten in aanmerking komen voor behandeling met een PD-1 remmer in de tweede lijn.

Patiënten met PD-L1 $\geq 1\%$

Patiënten komen voor behandeling met pembrolizumab in aanmerking wanneer de tumor aantoonbare ($\geq 1\%$) PD-L1 expressie heeft. In de pivotal klinische trial Keynote 010 bleek het bij 17% van de patiënten niet mogelijk om PD-L1 expressie status vast te stellen. Bij nog eens 28% van de patiënten was er geen PD-L1 expressie. De resterende 55% had PD-L1 expressie van $\geq 1\%$. Deze percentages

worden als representatief beschouwd voor de dagelijkse praktijk in Nederland. In totaal wordt verwacht dat maximaal 55% van de patiënten die in de tweedelijin in aanmerking komen voor behandeling met een PD-1 remmer, potentieel in aanmerking kan komen voor behandeling met pembrolizumab. Dit zijn jaarlijks **1.230 – 2.295** patiënten.

Totaal aantal longkankerpatiënten behandeld met pembrolizumab in 2019

Tabel 1 geeft een overzicht van de geschatte patiëntenaantallen voor NSCLC. Gezien de ernst van de aandoening en de doorgaans geringe overlevingsduur van patiënten met gevorderd en gemetastaseerd NSCLC, is de aanname gedaan dat behandeling in de eerstelijin tot progressie en de vervolgbehandeling met pembrolizumab in de tweede lijn in hetzelfde jaar plaatsvinden.

2.2 Substitutie

Zoals in het eerste hoofdstuk is genoemd, wordt nivolumab beschouwd als de huidige standaardbehandeling bij NSCLC in de tweede lijn sinds deze per 1 maart 2016 is toegelaten tot het verzekerde pakket. Er wordt net als in de berekening van nivolumab, aangenomen dat in het jaar 2019 alle patiënten die in aanmerking komen voor behandeling met een PD-1 remmer in de tweedelijin ook daadwerkelijk hiermee worden behandeld en docetaxel niet meer tot het behandelarsenaal in de tweedelijin behoort. In deze berekening wordt dan ook alleen met substitutie van nivolumab gerekend.

Nivolumab kan worden toegepast bij alle patiënten met ECOG 0-1 in de tweedelijin, pembrolizumab alleen bij de subgroep van patiënten met PD-L1 expressie. Ondanks dat beide middelen niet onderling zijn vergeleken wat betreft de therapeutische waarde, hebben beide middelen wel een therapeutische meerwaarde ten opzichte van docetaxel.^{2,12} De beroepsgroep beschouwt beide middelen als onderling even effectief, ook bij een PD-L1 expressie $\geq 1\%$.

Er wordt in deze berekening aangenomen dat binnen de subgroep patiënten met tumoren met PD-L1 expressie in de praktijk geen voorkeur voor één van beide middelen nivolumab of pembrolizumab zal bestaan. We nemen in deze berekening aan dat de **marktpenetratie** voor pembrolizumab **50%** zal bedragen en de andere 50% van de patiënten met nivolumab zal worden behandeld. We verwachten dat met een marktpenetratie van 50% in totaal **615 – 1.148** patiënten jaarlijks in de tweedelijin met pembrolizumab zullen worden behandeld.

2.3 Kosten per patiënt per jaar

2.3.1 Geneesmiddelkosten

Dosering en prijs

De A.I.P prijs van pembrolizumab bedraagt €1.899 per flacon à 50 mg infusievloeistof.¹³ De dosering bedraagt 2 mg/kg, eens per drie weken intraveneus toegediend.¹ De A.I.P. prijs van nivolumab is licht gedaald sinds het eerdere BIA rapport en bedraagt nu €1.425 voor een grote flacon van 10 ml à 10mg/ml en €570 voor een kleinere flacon van 4 ml à 10 mg/ml.^{13a} De dosering bedraagt 3 mg/kg,

^a In de berekening voor de budget impact van nivolumab in 2015, bedroeg de AIP €1481,- en €592,- respectievelijk

eens per twee weken intraveneus toegediend.¹⁴

Het aantal benodigde flacons per toediening hangt af van het gemiddelde gewicht van de patiënt. In Nederland bedraagt het gemiddelde gewicht voor vrouwen 70 kg en voor mannen 84 kg.¹⁵ NSCLC komt meer voor bij mannen dan bij vrouwen. In de Keynote 010 studie was 62% van de patiënten man.⁷ Volgens cijfers van het IKNL is sinds 2012 59% van de patiënten met NSCLC man.¹⁶ In deze berekening gaan we uit van het Nederlandse aandeel van 59%. Bij het berekenen van de gemiddelde behandelkosten per patiënt, van zowel pembrolizumab als nivolumab, gaan we ervan uit dat 59% van de patiënten de dosering krijgt die behoort bij een gemiddeld gewicht van 84 kg. Bij het berekenen van de dosering wordt gerekend met hele flacons.

Bij patiënten in ziektestadium IIIb /IV kan verwacht worden dat zich enige mate van cachexie heeft voorgedaan. Desondanks zal in de berekening worden uitgegaan van bovenstaande gemiddelde waarden. Het betreft een hoge schatting.

Duur

Het is vooralsnog onduidelijk hoe lang patiënten in de dagelijkse praktijk behandeld zullen worden met pembrolizumab. Voor de duur van de behandeling wordt uitgegaan van de behandelduur waargenomen in de Keynote 010 studie. In het artikel van Herbst et al, wordt een mediane behandelduur van 3,5 maanden gerapporteerd.⁷ De *gemiddelde* behandelduur in deze studie bedroeg volgens de aanvragers echter 7,4 maanden. In deze berekening wordt uitgegaan van het *gemiddelde* aantal toedieningen omdat het gemiddelde beter de werkelijkheid benadert voor budgetimpact berekeningen.

In onderstaande berekening wordt uitgegaan dat de gemiddelde behandelduur voor pembrolizumab en nivolumab in de praktijk gelijk zal zijn en voor beide 7,4 maanden zal bedragen. Voor pembrolizumab komt dit overeen met gemiddeld 11 toedieningen. Voor nivolumab komt deze periode overeen met 16 toedieningen. De gemiddelde behandelduur van pembrolizumab op basis van de time on treatment zoals gebruikt in het FE-model is 30,27 weken en dit komt overeen met de in deze BIA gehanteerde behandelduur van 7,4 maanden.

Berekening gemiddelde behandelkosten/ patiënt

Een vrouw van 70 kg heeft per toediening 140 mg pembrolizumab nodig hetgeen neerkomt op 3 flacons à 50 mg. Per toediening kost dit € 5.697. Een man van 84 kg zal per toediening 168 mg nodig hebben. Dit komt neer op 4 flacons en € 7.596 per toediening. De gewogen gemiddelde kosten per patiënt per toediening bedragen € 6.823. De gemiddelde behandelkosten voor pembrolizumab gedurende 7,4 maanden bedragen € 75.050.

Een vrouw van 70 kg heeft per toediening 210 mg nivolumab nodig hetgeen neerkomt op 1 grote en 3 kleine flacons. Per toediening kost dit € 3.135. Een man van 84 kg heeft per toediening 252 mg nivolumab nodig wat neerkomt op 1 grote en 4 kleine flacons. Per toediening kost dit € 3.705. De gewogen gemiddelde kosten per patiënt per toediening bedragen € 3.473. De gemiddelde behandelkosten voor nivolumab gedurende 7,4 maanden bedragen € 55.566.

voor de grote en kleine flacon. De gemiddelde behandelduur werd geschat op 6 maanden/ 12 toedieningen.

Tabel 2: Kosten per patiënt voor toepassing van pembrolizumab en nivolumab bij gevorderd NSCLC met PD-L1 expressie

	pembrolizumab		nivolumab	
Dosering	2 mg/kg		3 mg/kg	
Interval	Iedere 3 weken		Iedere 2 weken	
Prijs grote flacons (10 ml a 10 mg/ml)			€ 1.425	
Prijs kleine flacons (4 ml a 10 mg/ml)			€ 570	
Prijs flacon 50 mg	€ 1.899			
Behandelduur / aantal behandelingen	7,4 maanden / 11 behandelingen		7,4 maanden / 16 behandelingen	
	Man (84 kg)	Vrouw (70 kg)	Man (84 kg)	Vrouw (70 kg)
Benodigde hoeveelheid nivolumab	168 mg 4 flacons	140 mg 3 flacons	252 mg (1 grote + 4 kleine flacons)	210 mg (1 grote + 3 kleine flacons)
Totale kosten per behandeling	€ 7.596	€ 5.697	€ 3.705	€ 3.135
Gewogen gemiddelde (59% man)	€ 6.823		€ 3.473	
Totale kosten per patiënt per totale kuur*	€ 75.050		€ 55.566	

*Inclusief spillage

2.3.2 Breder perspectief: directe geneesmiddel gerelateerde kosten

In deze paragraaf brengen we direct aan het geneesmiddel gerelateerde zorgkosten in kaart. In hoofdstuk drie wordt in een extra scenario de budget impact in kaart gebracht wanneer enkele direct aan het geneesmiddel gerelateerde zorgkosten naast de geneesmiddelenkosten worden betrokken in de berekening. Deze direct gerelateerde zorgkosten zijn specifiek voor pembrolizumab en nivolumab.

De zorgkosten zijn onder te verdelen in kosten gerelateerd aan het meten van PD-L1 expressie en toedieningskosten. Toediening is voor zowel pembrolizumab en nivolumab intraveneus en vindt in het ziekenhuis plaats. Voor deze toediening in het ziekenhuis worden in de praktijk extra (zorg)kosten in rekening gebracht. Deze kosten kunnen relevant zijn, aangezien de toedieningsfrequentie verschilt tussen nivolumab en pembrolizumab.

In onderstaande tabellen zijn deze direct aan het geneesmiddel gerelateerde zorgkosten per patiënt per jaar weergegeven. De kosten zijn weergegeven zowel vanuit gezondheidszorg perspectief (kostprijs) en vanuit maatschappelijk perspectief. Wanneer wordt gerekend vanuit het maatschappelijk perspectief, moet zoals aanbevolen in de gezondheidseconomische richtlijnen,¹⁷ gerekend worden met het gemiddelde tarief van het zorgproduct dat in rekening wordt gebracht bij de zorgverzekeraar. Dit tarief is doorgaans hoger dan de kostprijs.

Vanuit gezondheidszorg perspectief bestaan de direct aan het geneesmiddel gerelateerde kostencategorieën uit het nemen van een biopsie (€239), een PD-L1 test (€110) en toedieningskosten van het geneesmiddel (€369). Deze kostenprijzen zijn dezelfde als die in het farmaco-economisch model zijn gebruikt.

De zorgkosten vanuit het maatschappelijk perspectief bestaan uit het Zorgproduct dat mag worden gedeclareerd voor de toedieningskosten. Voor medische oncologische behandelingen mag voor iedere toediening het bijbehorende Zorgproduct worden gedeclareerd.¹⁸

In het geval van toedieningskosten van immunotherapie bij gevorderde longziekte gaat het om het DBC zorgproduct 29099011 met de titel "Toediening per infuus of injectie van medicijnen die afweersysteem versterken bij kanker van het ademhalingsstelsel of van andere organen in de borstkas".¹⁹ Het gemiddeld gedeclareerde tarief van dit zorgproduct is te vinden op Opendisdata.nl en bedroeg in 2015 €1195,-.²⁰ Het is te verwachten dat de kosten van biopsie en PD-L1 expressie in hetzelfde zorgproduct zullen vallen.¹⁹

In tabel 3 staan van beide middelen de direct aan het geneesmiddel gerelateerde zorgkosten vermeld per totale behandeling. De kosten staan vanuit beide perspectieven vermeld. De hoogte van deze gerelateerde kosten is afhankelijk van het aantal toedieningen: gemiddeld 16 keer voor nivolumab en 11 keer voor pembrolizumab. De gemiddelde kosten voor pembrolizumab bedragen ongeveer €4.400 vanuit gezondheidszorg perspectief en ongeveer €13.000 wanneer wordt gerekend met het tarief van de zorgproducten. De gerelateerde kosten voor nivolumab bedragen ongeveer €6.250 en €19.000 respectievelijk.

Tabel 3: Overige geneesmiddel gerelateerde zorgkosten

		pembrolizumab	nivolumab
<i>Gezondheidszorg perspectief</i>			
Kosten per biopsie	€ 239	1x	1x
Prijs biomarker PD-L1 test	€ 110 ^b	1x	1x
Toedieningskosten immunotherapie	€ 369	11x	16x
Totale kosten/ patiënt		€ 4.408	€ 6.253
<i>Maatschappelijk perspectief</i>			
Gemiddeld tarief Zorgproduct 29099011 Toediening immunotherapie	€ 1.195	11x	16x
Totale kosten/ patiënt		€ 13.145	€ 19.120

^b Prijs is nog niet bekend. Schatting gemaakt door fabrikant

2.4 Aannames

Samenvattend zijn de berekeningen gebaseerd op de volgende uitgangspunten en aannames:

- Voor de bepaling van het aantal potentiële patiënten in de tweedelij is de aanname gedaan, dat behandeling in de eerstelij tot progressie en de vervolgbehandeling in de tweede lijn in hetzelfde jaar plaatsvinden. Dit gezien de ernst van de aandoening en de doorgaans geringe overlevingsduur.
- Alle patiënten worden getest op PD-L1 expressie en voor alle patiënten moet een biopsie worden genomen.
- Het percentage patiënten met een PD-L1 expressie van $\geq 1\%$ uit de Keynote 010 studie is representatief voor de dagelijkse praktijk
- Alleen patiënten met een positieve testuitslag van PD-L1 expressie ($\geq 1\%$) komen potentieel in aanmerking voor behandeling met pembrolizumab
- Er bestaat geen voorkeur voor nivolumab of pembrolizumab; van alle patiënten met tumoren met $\geq 1\%$ PD-L1 expressie zal in de praktijk 50% met pembrolizumab en 50% met nivolumab worden behandeld (marktpenetratie van 50%).
- De gemiddelde behandelduur uit de Keynote 010 studie van 7,4 maanden is representatief voor de dagelijkse praktijk.
- De huidige standaardbehandeling bestaat uit nivolumab. Er worden alleen besparingen ten gevolge van substitutie met nivolumab berekend.
- Er wordt aangenomen dat er geen verschil is tussen de gemiddelde behandelduur met pembrolizumab en met nivolumab (beide 7,4 maanden).
- Bij het berekenen van de behandelkosten per patiënt wordt uitgegaan van gebruik van hele flacons. Spillage wordt meegenomen.
- Er wordt uitgegaan van 100% therapietrouw.

3 Budget Impact Analyse

In dit hoofdstuk wordt de totale budget impact geschat wanneer pembrolizumab (Keytruda®) wordt toegevoegd aan het bestaande behandelarsenaal bij de indicatie gevorderd niet-kleincellig longcarcinoom (NSCLC) met PD-L1 expressie. In paragraaf 3.1 wordt de BIA van alleen de geneesmiddelenkosten weergegeven, rekening houdend met de substitutie van kosten van nivolumab (Opdivo®). In paragraaf 3.2 worden in de BIA's ook direct aan het toediening van het geneesmiddel gerelateerde zorgkosten betrokken in de berekening. Deze worden zowel vanuit het gezondheidszorg als maatschappelijk perspectief weergegeven.

3.1 Budget impact: alleen geneesmiddelenkosten

In Tabel 4 staat een overzicht van de totale geneesmiddelenkosten wanneer pembrolizumab aan het bestaande behandelarsenaal wordt toegevoegd bij de indicatie gevorderd niet-kleincellig longcarcinoom (NSCLC) met PD-L1 expressie. In de tabel zijn alleen de geneesmiddelenkosten meegenomen. In de volgende paragraaf is een overzicht van de extra kosten of besparingen ten laste van het bredere gezondheidsbudget weergegeven.

Voor het jaar 2019 worden de meerkosten in Nederland geschat op € 10,8 – 20,2 miljoen.

Tabel 4: Raming van de totale geneesmiddelenkosten van de toevoeging van pembrolizumab aan het behandelarsenaal voor gevorderd NSCLC met PD-L1 expressie

jaar	Aantal patiënten	Markt-penetratie	Totale kosten/jaar pembrolizumab	Substitutie kosten/jaar nivolumab	Totale kosten per jaar
2019	1230	50%	€ 46.138.104	€ 34.160.286	€ 11,9 miljoen
	2295	50%	€ 86.124.461	€ 63.765.867	€ 22,3 miljoen
Totale meerkosten					€ 11,9 – 22,3 mln

Opmerkingen

In de berekening van de analyse is een aantal aannames gedaan, die gepaard gaan met onzekerheden en van invloed kunnen zijn op de uitkomsten:

- 1 Van alle patiënten die behandeld zijn met een eerstelijns behandeling chemotherapie zal uiteindelijk 50%-80% in aanmerking komen voor een tweedelijnsbehandeling met een PD-1 remmer.
- 2 Er is aangenomen dat 20% van de patiënten die in aanmerking komen voor tweedelijns behandeling, een ECOG performance score hebben van 2 of slechter. Deze patiënten komen niet in aanmerking voor behandeling met een PD-1 remmer
- 3 De werkelijke gemiddelde behandelduur in de dagelijkse praktijk is nog

onbekend. De duur van de behandeling heeft een belangrijke impact op de uitkomst.

- 4 Er is in de berekening uitgegaan van het gemiddelde gewicht van de Nederlandse mannen en vrouwen. Mogelijk wijkt het gemiddelde gewicht van de Nederlandse NSCLC patiëntenpopulatie af van die van de Nederlandse populatie, waardoor de geneesmiddelkosten per patiënt in de praktijk lager zijn.
- 5 Er is gerekend met spillage. Pembrolizumab is in tegenstelling tot nivolumab slechts in één flaconformaat beschikbaar (zie tabel 2), waardoor er relatief met veel spillage wordt gerekend, met name bij mannen. Als alle patiënten in de praktijk met 3 flacons toe zouden kunnen, in plaats van de huidige 4 flacons voor mannen, zouden de geneesmiddelkosten met 16% dalen. Ter illustratie, wanneer geen rekening wordt gehouden met spillage en alleen de prijs per mg wordt aangehouden, zouden de gewogen behandelkosten € 65.423 voor pembrolizumab en € 53.556 voor nivolumab bedragen. Vooral het verschil bij pembrolizumab is groot.

3.2 Budget impact: directe geneesmiddel gerelateerde kosten

In Tabel 5 staat een overzicht van de totale budget impact wanneer naast de geneesmiddelkosten (GM) tevens de overige (OV) direct gerelateerde kosten van het geneesmiddel betrokken worden. Zoals in het vorige hoofdstuk besproken, is er gekozen om deze kosten te presenteren vanuit het gezondheidszorg en vanuit het maatschappelijk perspectief.

Uit onderstaande tabel is op te maken dat gebruik van pembrolizumab gepaard gaat met minder zorgkosten gerelateerd aan de toediening van het middel, vergeleken met nivolumab. Echter, deze besparingen zijn kleiner dan de meerkosten van het geneesmiddel zelf.

Wanneer de overige gerelateerde kosten worden betrokken in de berekening, gaat toepassing van pembrolizumab gepaard met meerkosten van € 9,7 - € 18,1 miljoen vanuit het gezondheidszorg perspectief en € 6 - €11,2 miljoen vanuit het maatschappelijk perspectief.

Tabel 5: Raming van de totale kosten van de toevoeging van pembrolizumab aan het behandelarsenaal voor gevorderd NSCLC met PD-L1 expressie, inclusief geneesmiddel gerelateerde kosten.

jaar	Aantal patiënten	Markt-penetratie		Totale kosten/jaar pembrolizumab	Substitutie kosten/jaar nivolumab	Totale meerkosten/ jaar
<i>Gezondheidszorg perspectief</i>						
2019	1230	50%	GM	€ 46.138.104	€ 34.160.286	
			OV	€ 2.709.894	€ 3.844.139	€ 10,8 miljoen
	2295	50%	GM	€ 86.124.461	€ 63.765.867	
			OV	€ 5.058.469	€ 7.175.727	€ 20,2 miljoen

<i>Maatschappelijk perspectief</i>						
2019	1230	50%	GM	€ 46.138.104	€ 35.301.844	
			OV	€ 8.081.115	€ 11.754.349	€ 7,1 miljoen
	2295	50%	GM	€ 86.124.461	€ 65.896.775	
			OV	€ 15.084.748	€ 21.941.452	€ 13,4 miljoen

3.3 Indicatieuitbreidingen en andere voorziene effecten

Indicatie uitbreiding van tweedelijns naar eerstelijns behandeling

Voor de behandeling van NSCLC met PD-1 remmers wordt tevens de toepassing in de eerstelijns onderzocht. Er zijn indicaties dat behandeling met nivolumab in de gehele eerstelijns populatie ongeacht PD-L1 expressie geen voordeel opleverde. Er zijn tevens indicaties dat behandeling met pembrolizumab in de subgroep met PD-L1 expressie $\geq 50\%$ wel een voordeel opleverde.

Om een indicatie te geven wat het effect is op het aantal potentiële patiënten en geneesmiddelkosten van pembrolizumab wanneer deze verschuiving naar de eerstelijns optreedt, is onderstaande berekening gemaakt.

Wanneer alle patiënten met PD-L1 expressie $\geq 50\%$ (23% van totaal uit Keynote 010) in de eerstelijns worden behandeld, zullen zij niet meer in de 2^e lijn behandeld worden met een PD-1 remmer. De patiënten die nog voor tweedelijns behandeling met pembrolizumab in aanmerking komen hebben alle een PD-L1 expressie van $\geq 1\%$ tot maximaal 50%. Dit is 58% van de resterende groep patiënten.

In de eerstelijns zouden jaarlijks 1028 – 1200 patiënten in aanmerking komen voor behandeling met pembrolizumab. In de tweedelijns zouden maximaal ongeveer 715 tot 1335 patiënten voor behandeling met pembrolizumab in aanmerking komen. In totaal zouden maximaal 1740 tot 2535 patiënten in aanmerking komen.

Tabel 6: Geschatte aantal patiënten voor behandeling met pembrolizumab, indien indicatie uitbreiding naar 1^e lijn (bij PD-L1 $\geq 50\%$)

	2019	
Schatting patiënten die 1 ^e lijns behandeling zullen ondergaan (zie tabel 1)	4.471	5.216
Waarvan PD-L1 $\geq 50\%$ (23%) In aanmerking pembrolizumab 1^e lijn	1.028	1.200
Patiënten in aanmerking voor andere 1 ^e lijns behandeling	3.443	4.016
In aanmerking voor 2 ^e lijn met een PD-1 remmer (50% - 80%)	1.721	3.213
Waarvan PD-L1 1%-49% (totaal 42%) In aanmerking 2^e lijn pembrolizumab	715	1.335
Totaal aantal patiënten dat maximaal voor behandeling met pembrolizumab in aanmerking komt	1.744 – 2.535	

In tabel 7 is een schatting gemaakt van alleen de geneesmiddelkosten van pembrolizumab, wanneer indicatie uitbreiding naar de eerstelijns zal plaatsvinden.

- Er is niet gerekend met substitutie in de 2^e of 1^e lijn, alleen de geneesmiddelkosten van pembrolizumab zijn berekend.
- een zelfde gemiddelde behandelduur in de 1^e lijn als in de 2^e lijn van 7,4 maanden. Mogelijk is dit een onderschatting, aangezien behandelingen in een eerdere lijn vaak langer duren dan in een latere lijn. De werkelijke kosten kunnen hoger uitvallen
- Er uitgegaan van 50% marktpenetratie in de 2^e lijn.

Tabel 7: Raming van de geneesmiddelkosten van pembrolizumab bij toepassing in de 1^e en 2^e lijn bij gevorderd NSCLC met PD-L1 expressie

jaar	Aantal patiënten 1 ^e lijn	Aantal patiënten 2 ^e lijn	Markt-penetratie 2 ^e lijn	Totaal aantal ptn pembrolizumab	Kosten pembrolizumab
2019	1.028	715	50%	1.386	€ 104.020.453
	1.200	1.335	50%	1.867	€ 140.147.987
Totale geneesmiddelkosten pembrolizumab					€ 104 – 140 mln

Uit deze berekeningen is op te maken dat het potentieel aantal patiënten van ongeveer 600-1150 wanneer alleen toepassing in de tweede lijn plaatsvindt, kan toenemen naar ongeveer 1400-1900 patiënten, wanneer een uitbreiding naar de eerste lijn plaatsvindt. In deze schatting is nog steeds uitgegaan van een marktpenetratie van 50% voor de resterende patiënten in de tweedelijns met nivolumab. De geneesmiddelkosten kunnen stijgen van €46-€86 miljoen naar €104-€140 miljoen.

Nieuwe indicaties

Van invloed op mogelijke toekomstige budgetimpact van behandeling met de gehele klasse van PD-1 remmers in de oncologie is het klinische programma dat momenteel loopt. In het rapport van de BIA van nivolumab is een tabel opgenomen met indicaties waarnaar onderzoek gedaan wordt naar toepassing van PD-1 remmers, met incidentiecijfers (2013) van deze indicaties. Tabel 8 is overgenomen uit dat rapport. Bij deze cijfers valt op te merken dat het moeilijk is om te schatten welk aandeel van deze patiënten ooit met PD-1 remmers zal worden behandeld. De beroepsgroep geeft aan dat inmiddels uit een grote fase 3 studie met pembrolizumab zoals gepresenteerd op ESMO 2016 blijkt dat pembrolizumab veel beter is dan eerstelijnschemotherapie bij TPS > 50%. Dat betekent dat bijna 25% van de eerstelijnsbehandelingen erbij zouden kunnen komen als nieuwe indicatie.

Tabel 8: Aandoeningen waarin nivolumab en andere PD-1 remmers worden onderzocht inclusief de incidentie van deze aandoeningen in Nederland in 2013

<i>Aandoening</i>	<i>Nederlandse incidentie in 2013 (IKNL)</i>
Longkanker NSCLC	10.414
Melanoom	5.489
Nierkanker	2.332
Hodgkin's lymfoom	464
Non-Hodgkin's lymfoom	4.095
Hersentumoren (glioblastoom)	1.175
Blaaskanker	2.932
Hoofd- en halskanker	2.964
Totaal	29.865

4 Conclusie

Toepassing van pembrolizumab (Keytruda®) bij de behandeling gevorderd niet-kleincellig longcarcinoom (NSCLC) bij patiënten met ECOG 0-1 en een PD-L1 expressie $\geq 1\%$, zal gepaard gaan met geneesmiddelenkosten die geraamd worden op € 46 - € 86 miljoen per jaar.

Rekening houdend met besparingen als gevolg van substitutie van de huidige behandeling nivolumab, en een marktpenetratie van 50%, zal de vergoeding van pembrolizumab (Keytruda®) bij gevorderd NSCLC met PD-L1 expressie gepaard gaan met een toename in geneesmiddelenkosten van € 11,9 - € 22,3 miljoen. Wanneer rekening wordt gehouden met besparingen aan de direct aan het geneesmiddel gerelateerde toedieningskosten, zullen de meerkosten ten laste van het gezondheidsbudget vanuit maatschappelijk perspectief € 7,1 - € 13,4 miljoen bedragen.

Onzekerheden die de schatting kunnen beïnvloeden zijn:

- 1) De schatting van het aantal patiënten dat na eerstelijnsbehandeling met chemotherapie ook een tweedelijnsbehandeling met nivolumab zal ontvangen
- 2) De duur van behandeling
- 3) Een eventuele voorkeur in de dagelijkse praktijk voor pembrolizumab of nivolumab en daardoor een andere marktpenetratie
- 4) Uitbreiding van de geregistreerde indicatie naar de toepassing in de eerste lijn

5 Referenties

- ¹ SmPC Keytruda. 15 augustus 2016
- ² Zorginstituut Nederland. Farmacotherapeutisch rapport pembrolizumab (Keytruda) bij NSCLC met PD-L1 expressie. 2016.
- ³ Landelijke werkgroep longtumoren. Richtlijn niet-kleincellig longcarcinoom versie 2.2. 2011. via <http://www.oncoline.nl/niet-kleincellig-longcarcinoom>.
- ⁴ Staatscourant. Regeling van de Minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport van 16 februari 2016, kenmerk 899701-145996-Z, houdende wijziging van de Regeling zorgverzekering in verband met opname van het geneesmiddel nivolumab in het verzekerde pakket. 25 februari 2016
- ⁵ Zorginstituut Nederland. Farmacotherapeutisch rapport nivolumab (Nivolumab BMS®) bij de behandeling van van plaveiselcel NSCLC. 1 september 2015
- ⁶ NVMO-Commissie BOM. Nivolumab bij gevorderd plaveiselcelcarcinoom van de long (e-publicatie). augustus 2015 Medische Oncologie. Geraadpleegd in augustus 2015 via http://www.nvmo.org/adviezen_commissie_bom.htm
- ⁷ Herbst RS, Baas P, Kim DW, et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. *Lancet* 2016;387:1540-50.
- ⁸ IKNL; 2014. cijfersoverkanker.nl geraadpleegd augustus 2016.
- ⁹ Integraal Kankercentrum Nederland. Kankerzorg in beeld, longkanker. Geraadpleegd augustus 2016 via www.iknl.nl
- ¹⁰ Zorginstituut Nederland. Budgetimpactanalyse Nivolumab (Nivolumab BMS®) bij de behandeling van plaveiselcel en niet-plaveiselcel niet-kleincellig longcarcinoom (NSCLC) | 13 augustus 2015
- ¹¹ Schnabel PA, Smit E, de Castro Carpeno J., et al. Influence of histology and biomarkers on first-line treatment of advanced non-small cell lung cancer in routine care setting: Baseline results of an observational study (FRAME). *Lung Cancer*, 2012;78:263-269
- ¹³ Z-index. Taxe augustus 2016.
- ¹⁴ EMA. SmPC nivolumab plaveiselcel NSCLC. 2015.
- ¹⁵ Statline CBS; 2013; persoonskenmerken 2010-2013. geraadpleegd augustus 2016
- ¹⁶ IKNL; 2014. cijfersoverkanker.nl Incidentie NSCLC. Geraadpleegd augustus 2016
- ¹⁷ Zorginstituut Nederland. Richtlijn voor het uitvoeren van economische evaluaties in de

gezondheidszorg, Februari 2016

¹⁸ Nederlandse Zorgautoriteit. Registratieaddendum RZ16a Versie 20150701 Ingangsdatum 1 januari 2016. Hoofdstuk 5.1 Uitzonderingsregels medicinale oncologische behandeling.

¹⁹ Interactieve Zorgproductviewer. Nederlandse Zorgautoriteit. Geraadpleegd via <https://zorgproductenviewer.nza.nl> augustus 2016.

²⁰ Nederlandse Zorgautoriteit. Open DISdata. Geraadpleegd via <http://www.opendisdata.nl/msz/zorgproduct/029099011> augustus 2016



Verslag van de vergadering van de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) op 26 september 2016

39^e vergadering van de werkgroep Geneesmiddelen

Agendapunt 4

pembrolizumab (Keytruda®)

FT

Inleiding

Het betreft de eerste bespreking. Pembrolizumab kent een vergelijkbare plaats in de behandeling en heeft een vergelijkbaar werkingsmechanisme als het recent op de markt gekomen nivolumab voor de indicatie niet-kleincellig longkanker. Bovendien zijn beide middelen ongeveer tegelijkertijd ontwikkeld. Pembrolizumab is echter uitsluitend geregistreerd voor de behandeling van patiënten met PD-L1 expressie, terwijl nivolumab kan worden toegepast bij patiënten ongeacht PD-L1 expressie.

Door verschillen in studieopzet, kenmerken van de geïncludeerde patiënten in de verschillende studies alsmede de noodzaak van meerdere indirecte vergelijkingen van niet geprespecificeerde, kleine subgroepen is het niet mogelijk een uitspraak te doen over de relatieve effectiviteit en ongunstige effecten tussen pembrolizumab en nivolumab. Het Zorginstituut beperkt zich daarom tot een conclusie over de relatieve effectiviteit tussen pembrolizumab en docetaxel, welke in een RCT direct met elkaar zijn vergeleken.

FT

Discussie

De eerste referent onderschrijft de concept conclusies van het Zorginstituut.

De tweede referent is het eens met de concept conclusie dat bij pembrolizumab klinisch relevant minder vaak ernstige geneesmiddel gerelateerde ongunstige effecten optreden, maar niet dat dit ertoe leidt dat in de weging van de gunstige en ongunstige effecten pembrolizumab een therapeutische meerwaarde heeft vergeleken met docetaxel vanaf PD-L1 expressie van tenminste 1%. Het Zorginstituut geeft aan dat de aanvrager separaat van de ITT-populatie ook een subgroep analyse heeft uitgevoerd van patiënten met een lagere PD-L1 expressie (van 1 tot 49%) en dat daarin ook een effect is gevonden, maar dat het moeilijk is om te bepalen waar het afkappunt ligt. In de studies is gekozen om de subgroep vanaf 50% te analyseren. De tweede referent is niet van mening dat in de hele ITT-populatie het effect is aangetoond, omdat het effect altijd wordt vertekend door patiënten met hogere PD-L1-expressie. De eerste referent geeft aan dat voor de hele ITT-populatie een statistisch significant effect is aangetoond. Er wordt niet getwijfeld aan de meerwaarde, maar aan het afkappunt van 50% en de betrouwbaarheid van de gebruikte test in vergelijking tot de test die gebruikt is bij nivolumab. Een ander WAR-lid geeft aan dat dit genuanceerder uit het rapport naar voren mag komen. De tweede referent blijft van mening dat wanneer een superioriteitsstudie wordt opgezet de conclusie niet kan zijn dat de meerwaarde niet is aangetoond (het overlevingsverschil is niet klinisch relevant), maar er wel minder bijwerkingen zijn. Het voorstel van de commissie is om in de conclusie genuanceerder aan te geven op welke patiëntenpopulatie de meerwaarde gebaseerd is, dat deze voor een belangrijk deel wordt ingegeven door minder bijwerkingen en de mogelijk beperkte waarde van de PD-L1 expressie. Een WAR-lid stelt voor om de ongunstige effecten van pembrolizumab verder door te rekenen zoals normaliter ook in dossiers gebeurt wanneer de meerwaarde is gebaseerd op gunstige effecten. Hierdoor wordt de presentatie kwantitatiever. Met betrekking tot de achtergrondinformatie is het voorstel om hier ook een uitleg over PD-L1 expressie te geven. Een WAR-lid stelt voor om in het rapport pas bij de resultaten van het literatuuronderzoek de conclusie te geven dat er geen evidentie is om iets aan te geven over de vergelijking met nivolumab in plaats van hierop vooruit te lopen, zoals nu in het rapport gebeurt.

In het FE-dossier wordt de vergelijking met nivolumab wel gedaan. Het is daarom belangrijk om in het FT-rapport aan te geven waarom de indirecte vergelijking niet valide is en dit te herhalen in het FE-rapport.

FT

Advies van de WAR aan ZIN

De concept conclusie van de WAR is dat pembrolizumab een therapeutische meerwaarde heeft vergeleken met docetaxel bij patiënten met NSCLC (plaveiselcel en niet-plaveiselcel), ECOG 0-1 en tumorexpressie van PD-L1 van $\geq 1\%$, die eerder zijn behandeld met tenminste een platinumbevattend doublet chemotherapie en, indien van toepassing, met een relevante TKI.

De therapeutische waarde van pembrolizumab vergeleken met nivolumab is niet vast te stellen.

BIA

Inleiding

Het betreft de eerste bespreking. In de budget impact analyse is een schatting gemaakt van de meerkosten in het jaar 2019, wanneer pembrolizumab zal worden toegevoegd als tweedelijns behandeling bij gevorderd NSCLC. In 2015 is reeds een schatting gemaakt van de meerkosten wanneer alle patiënten met nivolumab zouden worden behandeld. In de voorliggende BIA is grotendeels met dezelfde uitgangspunten gerekend voor het bepalen van het aantal patiënten als destijds voor nivolumab. Het verschil is dat pembrolizumab vanwege de geregistreerde indicatie alleen bij PD-L1 $\geq 1\%$ mag worden toegepast.

De beroepsgroep heeft eerder aangegeven dat zij op basis van de effectiviteitsgegevens geen voorkeur hebben voor nivolumab of pembrolizumab wanneer PD-L1 $\geq 1\%$. In de BIA is uitgegaan van een 50%/50% verdeling tussen de twee middelen voor de indicatie waar zij beide voor kunnen worden toegepast.

In een aparte paragraaf zijn een tweetal scenario's toegevoegd. De eerste waarin andere zorgkosten zijn betrokken die 1:1 te maken hebben met de behandeling met het geneesmiddel. Het gaat hierbij om toedieningskosten testen op PD-L1 expressie, zowel vanuit gezondheidszorg als maatschappelijk perspectief. De aanvragers claimen dat zij in dat laatste perspectief kostenbesparend zijn. In het tweede scenario wordt verkend welke verschuivingen in patiëntenaantallen mogelijk plaats kunnen vinden als pembrolizumab ook als eerstelijns behandeling toegepast zou gaan worden.

BIA

Discussie

De eerste referent vindt de parameter waarmee de behandelduur wordt aangegeven moeilijk op zijn merites te beoordelen. In de BIA staat ook aangegeven dat niet bekend is hoe lang met het middel in de praktijk behandeld zal worden. In de BIA wordt met de gemiddelde behandelduur gerekend. Volgens de referent is dit correct en is dit alleen gebeurd in de studieperiode die 24 maanden heeft geduurd. Dit geeft volgens de referent een onderschatting, omdat patiënten die langer dan 24 maanden progressievrij zijn, daarna verder met het middel worden behandeld. De referent stelt voor om de gemiddelde behandelduur zoals berekend met het FE-model te gebruiken. Dit is een realistischere schatting dan die uit de studie.

BIA

Advies van de WAR aan ZIN

De concept conclusie van de WAR luidt dat bij de toepassing van pembrolizumab (Keytruda®) bij de behandeling gevorderd niet-kleincellig longcarcinoom (NSCLC) bij patiënten met ECOG 0-1 en een PD-L1 expressie $\geq 1\%$, dit gepaard zal gaan met geneesmiddelenkosten die geraamd worden op €46 - €86 miljoen per jaar.

Rekening houdend met besparingen als gevolg van substitutie van de huidige behandeling nivolumab, en een marktpenetratie van 50%, zal de vergoeding van pembrolizumab (Keytruda®) bij gevorderd NSCLC met PD-L1 expressie gepaard gaan met een toename in geneesmiddelenkosten van €10,8 - €20,2 miljoen. Wanneer rekening wordt gehouden met besparingen aan de direct aan het geneesmiddel gerelateerde toedieningskosten, zullen de meerkosten ten laste van het gezondheidsbudget vanuit

maatschappelijk perspectief €6 – €11,2 miljoen bedragen.

Onzekerheden die de schatting kunnen beïnvloeden zijn:

- De schatting van het aantal patiënten dat na eerstelijnsbehandeling met chemotherapie ook een tweedelijnsbehandeling met nivolumab zal ontvangen.
- De duur van de behandeling.
- Een eventuele voorkeur in de dagelijkse praktijk voor pembrolizumab of nivolumab en daardoor een andere marktpenetratie.
- Uitbreiding van de geregistreerde indicatie naar de toepassing als eerstelijns behandeling.

FE

Inleiding

Het betreft de eerste bespreking. In de FE-analyse is, net als in het FT-rapport, behandeling met pembrolizumab vergeleken met docetaxel, aangezien het niet mogelijk bleek een indirecte vergelijking te maken met nivolumab. De aanvragers hebben een groot deel van de uitgangspunten van de analysetechniek hetzelfde gehouden als de analyse van nivolumab. Nagenoeg alle kosten en de samenstelling van kostencategorieën zijn ook afkomstig uit de nivolumab analyse. Voor de effectiviteitsschattingen en patiëntenpopulatie is de pivotal klinische trial Keynote 010 gebruikt en doorgemodelleerd.

Het model is een gepartitioneerd survival model dat niet met transitiekansen werkt, maar met proporties van de overlevingscurves om te bepalen welk deel van de patiënten zich in een bepaalde gezondheidstoestand bevindt. De utiliteiten zijn bepaald op basis van EQ-5D metingen bij de patiënten uit Keynote 010. Ziektegerelateerde zorgconsumptie en -kosten komen uit de nivolumab rapport en zijn dus al eerder door de WAR besproken. Het model biedt verder veel mogelijkheden voor scenarioanalyses en aanpassingen aan invoerwaardes.

Het gebruik van veel dezelfde uitgangspunten en invoerwaardes zou de resultaten van deze analyse makkelijker te interpreteren moeten maken naast de resultaten van nivolumab. Idealiter zouden de resultaten in dezelfde orde van grootte zijn. In de base case wordt een ICER van ongeveer €112.000/QALY gepresenteerd.

FE

Discussie

In het rapport wordt op verschillende plaatsen de vergelijking met nivolumab gemaakt. De eerste referent stelt voor om dit helderder te verwoorden door in een tabel de verschillen, overeenkomsten en wat de invloed van deze verschillen is, samen te vatten. Verder stelt de referent voor om een 'disclaimer' in het rapport op te nemen waarin aangegeven staat dat er goede redenen zijn om geen indirecte vergelijking te doen en dat de vergelijking met nivolumab versus docetaxel onzeker is. In het FT-rapport wordt de focus op de subgroep gelegd. In het FE-rapport mist de referent deze lijn en stelt voor om deze gegevens aan de fabrikant te vragen zodat ook de kosteneffectiviteit van deze groep bekend is. Verder stelt de referent voor om een threshold analyse op prijs te doen.

De nadruk die op sommige afwijkingen wordt gelegd, bijvoorbeeld het niet meenemen van productiviteitsverliezen, vindt de referent te zwaar aangezet. Hierbij zou moeten worden aangegeven dat dit bij de betreffende populatie geen verschil zou maken. Ook omdat dit geen onzekerheden geeft in het totale dossier.

Beiden referenten geven aan dat met proporties rekenen in plaats van transitiekansen een geaccepteerde wijze is om dit te doen. Bij veel modellen die in de oncologie worden gebruikt gebeurt dit op deze manier.

De vraag die aan de WAR wordt voorgelegd is of de WAR zich kan vinden in de door de fabrikant gekozen aanpak met de samengestelde kostencategorieën mits de spreiding van deze kosten meer wordt gevarieerd dan met de huidige aanpak? De referent geeft aan dat het geen nette methode is om alle kosten samen te voegen in plaats van deze te variëren. Hierbij moet wel worden afgevraagd of de gekozen aanpak niet leidt tot een groter verschil dan wanneer alle componenten waren gevarieerd. Hetzelfde geldt voor de

utiliteiten waarbij 20% up/down wordt gedaan. Hier heeft de fabrikant er niet voor gekozen om een 95% betrouwbaarheidsinterval te gebruiken en wordt het meer onzeker in plaats van minder.

Is de WAR het eens om de PSA uit te laten voeren, inclusief de parameters die betrekking hebben op de dosering van de geneesmiddelen? Deze PSA neemt veel tijd in beslag om te draaien doordat een stukje variabiliteit wordt meegenomen. Het voorstel van de referent is de PSA te laten uitvoeren zonder de parameters gewicht en dosis omdat dit variabiliteit is en geen onzekerheid. Maar wel het besluit te baseren op de verwachte uitkomst van de PSA.

De referent is het eens met het voorstel van het Zorginstituut om de fabrikant te vragen om de verwerking van de disutiliteiten in het model te (laten) controleren en toe te voegen, indien deze inderdaad ontbreken.

Het opsplitsen van de survivalcurve kan. De tweede referent vindt echter dat, op de wijze waarop in het tweede deel van de opsplitsing de twee exponentiële verdelingen zijn gedaan, voor 'de losse manier' is gekozen door deze alle twee verschillend te doen. De fabrikant had er ook voor kunnen kiezen om er een exponentiële functie op te zetten met een effect parameter waardoor het inzichtelijker is hoe het resultaat zich verhoudt ten opzichte van de uitkomst. Hierdoor kan makkelijker een gevoeligheidsanalyse worden uitgevoerd op de onzekerheid van het effect. De referent stelt voor om dit aan de fabrikant te vragen. Wat voor impact dit heeft is niet op voorhand aan te geven. Tevens stelt de referent voor om aan de fabrikant te vragen om de duur van de behandeling te onderbouwen.

Een WAR-lid geeft aan dat ziektelast een steeds grotere rol speelt ook in relatie tot welke referentiewaarde van toepassing is. In het voorliggende dossier wordt een relatief laag getal genoemd voor de ziektelast. Hierin zit wel de WHO (met de puntschatting in de tijd), maar is niets meegenomen voor het verlies aan levensduur. In het rapport staat 'Omdat deze aandoening de levensverwachting sterk beïnvloedt, is het waarschijnlijk dat bij het meenemen van deze levensduurverkorting, de ziektelast veel hoger zal liggen dan de 0,48 en eerder tussen de 0,7 en 0,9 zal liggen'. Vanaf 0.7 geldt de referentiewaarde van €80.000/QALY. Het WAR-lid stelt voor om terug te rekenen hoeveel levensduur moet worden kwijtgeraakt om tot een ziektelast van 0.7 te komen. Dit om inzichtelijk te maken dat de betreffende referentiewaarde van toepassing is.

FE

Advies van de WAR aan ZIN

De concept conclusie van de WAR aan het Zorginstituut is dat de kosteneffectiviteit van pembrolizumab bij de behandeling van gevorderd NSCLC met PD-L1 expressie van voldoende methodologische kwaliteit is. De WAR zal echter wel graag meer inzicht willen in de onzekerheid.

Dossier overstijgende opmerking

Het Zorginstituut heeft het project 'Doorontwikkeling ziektelast'. Het is de bedoeling dat dit onderwerp in een thema- of reguliere vergadering aan de orde komt.