



> Retouradres Postbus 320, 1110 AH Diemen

Aan de minister voor Medische Zorg en Sport  
Postbus 20350  
2500 EJ DEN HAAG

2018001504

Datum 7 februari 2018  
Betreft Pakketadvies atezolizumab (Tecentriq®)

**Zorginstituut Nederland**

Oncologie

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

T +31 (0)20 797 85 55

**Contactpersoon**

R. Dupree  
T +31 (0)20 797 85 83

**Onze referentie**

2018001504

Geachte heer Bruins,

Zorginstituut Nederland heeft de beoordeling van atezolizumab (Tecentriq®) bij de indicatie gemetastaseerde niet-kleincellige longkanker afgerond. Atezolizumab is door uw ambtsvoorganger voor de genoemde indicatie in de zogenaamde "sluis" geplaatst. Atezolizumab is evenals nivolumab en pembrolizumab immunotherapie die werkt als PD-(L)1 'pathway inhibitor'. Nivolumab en pembrolizumab zijn ook toepasbaar bij het indicatiegebied waarop dit pakketadvies van atezolizumab betrekking heeft. Deze middelen zijn reeds eerder in het pakket ingestroomd, na beoordeling door het Zorginstituut en prijsonderhandelingen door uw ministerie. In dit pakketadvies ga ik niet in op de behandeling met atezolizumab bij de indicatie urotheelcarcinoom, welke tevens in de sluis is geplaatst.

Het Zorginstituut heeft atezolizumab beoordeeld aan de hand van de vier pakketcriteria<sup>1</sup> effectiviteit,<sup>2</sup> kosteneffectiviteit,<sup>3</sup> noodzakelijkheid en uitvoerbaarheid. Met deze brief informeer ik u over het resultaat van de integrale weging van deze pakketcriteria.

**Integrale weging pakketcriteria en pakketadvies**

Atezolizumab voldoet aan het wettelijk criterium 'stand van de wetenschap en praktijk' bij patiënten met gemetastaseerde, niet-kleincellige longkanker na eerdere behandeling met platinumbevattende chemotherapie. Bij deze patiënten is, in vergelijking met chemotherapie, in het belangrijkste onderzoek een voordeel aangetoond in mediane overleving van ruim vier maanden. Tevens is er sprake van een gunstiger toxiciteitsprofiel van atezolizumab in vergelijking met chemotherapie, waardoor patiënten in het klinisch onderzoek de behandeling minder vaak staakten als gevolg van ongunstige effecten.

De geneesmiddelenkosten van atezolizumab bedragen, uitgaande van de lijstprijs en 30% marktpenetratie, ongeveer €10,6 miljoen. Inclusief toedieningskosten

<sup>1</sup> Pakketbeheer in de praktijk 3 (2013). Zorginstituut Nederland, Diemen. Via [www.zorginstituutnederland.nl](http://www.zorginstituutnederland.nl)

<sup>2</sup> Beoordeling stand van de wetenschap en praktijk: geactualiseerde versie (2015). Zorginstituut Nederland, Diemen. Via [www.zorginstituutnederland.nl](http://www.zorginstituutnederland.nl)

<sup>3</sup> Rapport kosteneffectiviteit (2015). Zorginstituut Nederland, Diemen. Via [www.zorginstituutnederland.nl](http://www.zorginstituutnederland.nl)

neemt dit bedrag toe tot €11,6 miljoen. Omdat voor nivolumab en pembrolizumab geheime prijsafspraken zijn gemaakt, zijn meerkosten dan wel besparingen ten opzichte van nivolumab en pembrolizumab niet goed inzichtelijk te maken.

**Zorginstituut Nederland**  
Oncologie

**Datum**  
7 februari 2018

**Onze referentie**  
2018001504

Vanwege de overeenkomsten tussen atezolizumab, nivolumab en pembrolizumab is er geen kosteneffectiviteitsanalyse uitgevoerd. Voor nivolumab en pembrolizumab concludeerde het Zorginstituut eerder dat er sprake was van een ongunstige kosteneffectiviteit met een aanzienlijk risico op impliciete verdringing van andere, kosteneffectievere zorg tot gevolg, gegeven de beperkingen aan de groei van het zorgbudget.

In het licht van de beschikbaarheid van nivolumab en pembrolizumab vindt het Zorginstituut dat introductie van nieuwe vergelijkbare geneesmiddelen een prijsdempend effect zou moeten hebben. Dat effect zien we niet terug in de lijstprijs van atezolizumab. Daarbij komt dat voor nivolumab en pembrolizumab prijsafspraken zijn gemaakt. Op dit moment is er dan ook geen concurrerende inzet van atezolizumab mogelijk. Daarom adviseer ik u om atezolizumab niet op te nemen in het verzekerde pakket, tenzij u door prijsonderhandeling zorg kunt dragen dat er wel sprake is van een concurrerende inzet van het middel. Omdat atezolizumab het derde middel is dat op de markt beschikbaar komt, is het Zorginstituut van mening dat hierbij een grotere prijsdaling gerealiseerd zou moeten worden in de onderhandeling dan die bij nivolumab en pembrolizumab is bedongen. Aanvullend kan de beschikbaarheid van een derde middel de decentrale onderhandelingspositie versterken. Op termijn zou onderzocht kunnen worden of alternatieve onderhandelingsstrategieën mogelijk zijn, zoals een 'veiling'. Hierbij kan marktexclusiviteit worden verstrekt of een middel preferent worden verklaard voor een bepaalde periode aan de fabrikant die het middel tegen de laagste prijs beschikbaar stelt.

Zoals wij eerder bij de pakketadviezen over nivolumab en pembrolizumab hebben aangegeven willen wij u er wederom nadrukkelijk op wijzen dat de totale inzet van PD-(L)1-remmers sterk aan het toenemen is, voor een belangrijk deel door indicatieuitbreidingen.

In het algemeen pleit het Zorginstituut ervoor om het onderhandelingsresultaat transparant te maken.

Hieronder volgt een toelichting op dit advies.

### **Aanleiding beoordeling Zorginstituut Nederland**

Op 15 augustus 2017 heeft uw ambtsvoorganger het geneesmiddel atezolizumab (Tecentriq®) bij de indicaties longkanker en urotheelcarcinoom in de sluis geplaatst.<sup>4</sup> De motivering daarvoor is te vinden in de kamerbrief van 7 april 2016.<sup>5</sup> In het kort komt het erop neer, dat voor intramurale geneesmiddelen met een voorzienbaar groot kostenbeslag, bij wijze van uitzondering, een product niet automatisch instroomt in het verzekerde pakket, maar in een "sluis" wordt geplaatst. Dit houdt dus in dat het geneesmiddel eerst expliciet wordt uitgesloten van vergoeding. Instroom kan pas volgen na een positieve beoordeling door het

<sup>4</sup> Staatscourant 2017, nr. 47639. Via: <https://zoek.officielebekendmakingen.nl/stcrt-2017-47639.html>

<sup>5</sup> Kamerbrief aankondiging twee kandidaten voor pakkeetsluiting geneesmiddelen, 7 april 2016, kenmerk 955592-149314-GMT. Via: <https://www.rijksoverheid.nl/documenten/kamerstukken/2016/04/07/kamerbrief-over-vergoeding-intramurale-geneesmiddelen-en-voornemen-tot-sluiting>

Zorginstituut, succesvolle prijsonderhandelingen en afspraken over gepast gebruik.

**Zorginstituut Nederland**  
Oncologie

### **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.

**Datum**  
7 februari 2018

**Onze referentie**  
2018001504

### **Bevindingen**

*Effectiviteit (bijlage: farmacotherapeutisch rapport)*

Atezolizumab is geregistreerd als monotherapie bij volwassen patiënten met lokaal gevorderde of gemetastaseerde niet-kleincellige longkanker (NSCLC) na eerdere behandeling met platinumbevattende chemotherapie. Voorafgaand aan de introductie van PD-1-remmers was de standaardbehandeling bij deze patiënten chemotherapie (docetaxel). Atezolizumab kan worden ingezet ongeacht de mate van PD-L1-expressie. Atezolizumab heeft, door te binden aan het ligand PD-L1 een enigszins ander moleculair aangrijpingspunt dan nivolumab en pembrolizumab, die aangrijpen op de PD-1 receptor.

De andere twee thans beschikbare middelen die op de PD1-pathway aangrijpen, nivolumab en pembrolizumab, zijn eveneens toe te passen als tweedelijnsbehandeling van NSCLC. Pembrolizumab is daarbij alleen inzetbaar bij patiënten met tumoren met PD-L1-expressie van ten minste 1%; nivolumab is inzetbaar ongeacht de mate van PD-L1-expressie op de tumor. Daarnaast is pembrolizumab onderzocht en inzetbaar als eerstelijnsbehandeling van NSCLC bij patiënten met hoge tumorexpressie van PD-L1 (ten minste 50%).

In de belangrijkste klinische studie is een verbetering van mediane overleving van vier maanden aangetoond van atezolizumab in vergelijking met docetaxel. Op basis van de samengenomen resultaten van twee studies blijkt dat de kans dat een patiënt die behandeld wordt met atezolizumab op een bepaald moment nog in leven is, 27% groter is dan bij behandeling met docetaxel. Dit effect is klinisch relevant, wat ook door de patiëntenvereniging en beroepsgroep wordt onderschreven.

Het aantal patiënten met ernstige (graad 3/4) behandelinggerelateerde toxiciteit is kleiner bij patiënten behandeld met atezolizumab dan met docetaxel. Voor iedere 1.000 behandelde patiënten schatten we dat er door toepassing van atezolizumab 282 patiënten minder een graad 3 of 4 toxiciteit doormaken in vergelijking met docetaxel. Ook staken minder patiënten de behandeling als gevolg van ongunstige effecten bij gebruik van atezolizumab in vergelijking met docetaxel.

De effectiviteit van atezolizumab, nivolumab en pembrolizumab is niet in direct vergelijkende studies onderzocht. Omdat de drie middelen parallel aan elkaar zijn

ontwikkeld en onderzocht is het Zorginstituut van oordeel dat in deze fase geen direct vergelijkende studies verwacht kunnen worden. De studies naar de afzonderlijke middelen laten op detailniveau verschillen zien in onder andere patiënt(sub)populaties en PD-L1 afkapwaarden, waardoor een indirecte vergelijking niet goed mogelijk is. Over het geheel genomen zijn er geen aanwijzingen dat deze drie middelen klinisch relevant van elkaar verschillen en alle middelen laten een klinisch relevant effect zien op overleving in vergelijking met chemotherapie. Dit sluit niet uit dat er in de praktijk bij subpopulaties specifieke keuzes voor een bepaald middel gemaakt kunnen worden. De beroepsgroep heeft aangegeven atezolizumab als onderdeel van het PD-1-arsenaal in te gaan zetten.

**Zorginstituut Nederland**  
Oncologie

**Datum**  
7 februari 2018

**Onze referentie**  
2018001504

#### *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*

Vanwege de overeenkomsten in effectiviteit en kosten tussen atezolizumab, nivolumab en pembrolizumab heeft het Zorginstituut geen kosteneffectiviteitsanalyse uitgevoerd. Het is onwaarschijnlijk dat er wezenlijke verschillen zijn in de kosteneffectiviteit van atezolizumab in vergelijking met nivolumab of pembrolizumab.

#### *Uitvoerbaarheid*

Het Zorginstituut schat de geneesmiddelkosten voor atezolizumab, bij uitsluitend de tweedelijns inzet bij NSCLC, op basis van de lijstprijs en uitgaande van een marktpenetratie van 30%, in op €10,6 miljoen. Met inachtneming van toekomstige indicatieuitbreidingen zullen de totale geneesmiddelenkosten van atezolizumab sterk kunnen toenemen.

Door de verwachte kosten heeft toelating van atezolizumab in het pakket een significante impact op het zorgbudget. Er zijn door verschillende partijen zorgen geuit over de toegankelijkheid van nieuwe, dure (oncolytische) geneesmiddelen.<sup>6,7,8</sup> Er bestaat geen transparantie over de prijsvorming van atezolizumab door de fabrikant. Gezien de verwachte hoge kosten vindt het Zorginstituut het van belang om nadrukkelijk aandacht te vragen voor de budgetimpact van atezolizumab. Een gunstiger prijsstelling bevordert de uitvoerbaarheid van toepassing van atezolizumab.

#### **Gepast gebruik**

Om gepaste inzet te bevorderen heeft de beroepsgroep in 2017 uiteengezet bij welke patiënten toepassing van nivolumab of pembrolizumab is aangewezen. Naar verwachting zal ook atezolizumab hier een plek in kunnen krijgen. Dergelijke inzet van partijen is van groot belang voor een gepaste inzet van de PD-1-remmers. Door partijen wordt onderschreven dat behoefte bestaat aan biomarkers met een grotere voorspellende waarde voor een response op PD-(L)1-remming, om zo nog

<sup>6</sup> <http://www.kwf.nl/SiteCollectionDocuments/Advies-KWF-werkgroep-Dure-Kankergeneesmiddelen-2015.pdf>

<sup>7</sup> <http://www.nvz-ziekenhuizen.nl/library/25550>

<sup>8</sup> [http://www.nza.nl/1048076/1048181/Onderzoeksrapport\\_Toegankelijkheid\\_en\\_betaalbaarheid\\_van\\_geneesmiddelen\\_in\\_de\\_medisch\\_specialistis.pdf](http://www.nza.nl/1048076/1048181/Onderzoeksrapport_Toegankelijkheid_en_betaalbaarheid_van_geneesmiddelen_in_de_medisch_specialistis.pdf)

beter die patiënten te behandelen die naar verwachting de meeste baat bij de middelen zullen hebben. Onderzoek hiernaar is gaande.

**Zorginstituut Nederland**  
Oncologie

Gezien de reeds bestaande initiatieven van partijen voor gepaste inzet en de duidelijke indicatiesetting van de PD-(L)1-remmers zien wij op dit moment geen verdere concrete maatregelen die inzet substantieel kan verbeteren. Wel blijven we met partijen in gesprek over het gepast gebruik.

**Datum**  
7 februari 2018

**Onze referentie**  
2018001504

### **Evaluatie**

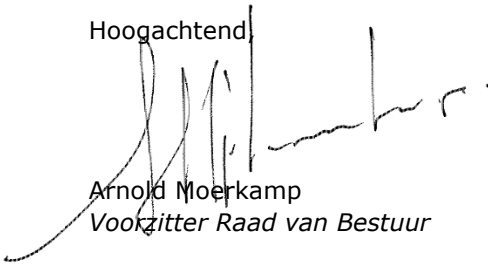
Zoals ook bij nivolumab en pembrolizumab zullen wij het gebruik in de praktijk van atezolizumab blijven volgen, indien u het middel laat instromen in het pakket. Gezien de vergelijkbaarheid van atezolizumab, nivolumab en pembrolizumab sluiten we aan bij de evaluatievragen die wij bij de vorige middelen hebben gesteld. Indien mogelijk zullen wij de middelen integraal evalueren. Wij zullen u in 2019 informeren over het resultaat van deze metingen. Wij kijken 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 atezolizumab binnen het indicatiegebied longkanker te beoordelen.

In de verwachting u hiermee voldoende te hebben geïnformeerd,

Hoogachtend,



Arnold Moerkamp  
Voorzitter Raad van Bestuur

**2018005219**

**ACP advies atezolizumab bij uitgezaaide longkanker**

**Advies van de ACP aan de Raad van Bestuur van het Zorginstituut over de beoordeling van atezolizumab bij uitgezaaide longkanker**

De Adviescommissie Pakket (ACP) adviseert de Raad van Bestuur (RvB) van het Zorginstituut over voorgenomen pakketadviezen. Zij toetst deze adviezen aan de pakketcriteria en kijkt of de uitkomsten daarvan maatschappelijk wenselijk zijn. Daarbij kijkt zij zowel naar de belangen van de patiënten die in aanmerking komen voor vergoeding van een bepaalde interventie, als naar de belangen van patiënten met andere aandoeningen (die ook graag willen dat de behandeling van hun aandoening wordt vergoed) en van premiebetalers. Zij doet dit vanuit het principe dat de basisverzekering maximale gezondheidswinst dient op te leveren voor de gehele bevolking.

De commissie heeft in haar vergadering van 26 januari 2018 gesproken over de vraag of het 'sluismiddel' atezolizumab opgenomen dient te worden in de basisverzekering.

Atezolizumab is de derde PD-(L)1-remmer, na nivolumab en pembrolizumab bij uitgezaaide longkanker. De commissie stelt vast dat de eerdere adviezen over nivolumab en pembrolizumab, ook van toepassing zijn op atezolizumab. Hierin werd onder andere geconcludeerd dat het middel effectief is, maar dat de kosteneffectiviteit ongunstig is en daarom prijsonderhandeling is aangewezen. Dit om de gezondheidszorg betaalbaar, efficiënt en rechtvaardig te houden.

De commissie heeft overwogen te adviseren om atezolizumab niet op te nemen in de basisverzekering, omdat er reeds twee middelen beschikbaar zijn voor deze indicatie. Echter, de commissie vindt de argumenten 'bevordering van de concurrentie' (wat op termijn ook de onderhandelingspositie van ziekenhuizen zal verbeteren) en 'het vergroten van het behandelarsenaal' zwaarder wegen.

De commissie vindt echter wel dat opname in de basisverzekering alleen is aangewezen indien een aanzienlijk lagere prijs dan bij de eerdere twee middelen bedongen wordt. Het betreft immers een derde vergelijkbaar middel voor dezelfde indicatie.

Tot slot adviseert de commissie, afhankelijk van de voorwaarden in de bestaande financiële arrangementen van nivolumab en pembrolizumab, te bekijken welke mogelijkheden er zijn om een zo laag mogelijke prijs te onderhandelen. Eventueel door middel van een veiling, als de huidige afspraken over nivolumab en pembrolizumab dit toelaten.

De commissie ervaart de geheimhouding van de prijsafspraken over deze twee middelen wel als belemmerend bij haar advies over dit derde middel.



Zorginstituut Nederland

Farmacotherapeutisch rapport atezolizumab  
(Tecentriq®) bij de behandeling van  
gemetastaseerde niet-kleincellige longkanker  
na eerdere behandeling met chemotherapie

Onderdeel van de initiële beoordeling van specialistische  
geneesmiddelen

Datum 21 december 2017  
Status Definitief





## Colofon

Zaaknummer	2017020898
Volgnummer	2017033253
Contactpersoon	mevr. J.E de Boer, arts, secretaris +31 (0)20 797 85 23
Auteur(s)	R. Dupree, MSc
Afdeling Team	Sector Zorg, afdeling Pakket Oncologie



## Inhoud

### **Colofon 1**

### **Samenvatting 5**

#### **1 Inleiding 7**

1.1 Achtergrond 7

1.2 Vraagstelling literatuuronderzoek 10

#### **2 Zoekstrategie & selectie van geschikte studies 13**

2.1 Zoekstrategie 13

2.2 Databases & websites 13

2.3 Selectiecriteria 13

#### **3 Resultaten 15**

3.1 Resultaten literatuursearch 15

3.2 Gunstige effecten 15

3.3 Ongunstige effecten 22

3.4 Ervaring, toepasbaarheid en gebruiksgemak 23

3.5 Eindconclusie therapeutische waarde 24

#### **4 Stand van de wetenschap en praktijk 25**

#### **5 Literatuur 27**

#### **Bijlage 1: Overzicht baselinekarakteristieken 31**

#### **Bijlage 2: Indirecte vergelijking van algehele overleving bij behandeling met atezolizumab, nivolumab en pembrolizumab 33**

#### **Bijlage 3: Overzicht geïncludeerde studies 35**

#### **Bijlage 4: Overzicht gebruikte richtlijnen en standaarden 37**

#### **Bijlage 5: Ervaring 39**



## Samenvatting

In dit farmacotherapeutisch rapport beschrijft Zorginstituut Nederland de inhoudelijke beoordeling van de therapeutische waarde van atezolizumab als tweede- of derdelijnsbehandeling van gemetastaseerde niet-kleincellige longkanker (na eerdere behandeling met platinumbevattende chemotherapie). Atezolizumab is daarbij vergeleken met nivolumab, pembrolizumab 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).

Atezolizumab heeft een vergelijkbaar werkingsmechanisme als het eerder op de markt gekomen nivolumab en pembrolizumab. Atezolizumab grijpt echter aan op PD-L1 en remt daardoor binding van PD-L1 (maar niet PD-L2) aan PD-1, terwijl de andere middelen die op deze pathway aangrijpen (nivolumab en pembrolizumab) de PD-1 receptor blokkeren. Nivolumab en pembrolizumab zijn beide ook geregistreerd bij de tweedelijnsbehandeling van NSCLC, waarbij pembrolizumab alleen kan worden toegepast bij patiënten met PD-L1-tumorexpressie terwijl atezolizumab en nivolumab beide zijn geregistreerd voor behandeling van patiënten ongeacht mate van PD-L1-expressie. De drie middelen zijn allen in direct vergelijkend onderzoek alleen vergeleken met chemotherapie (docetaxel), maar niet met elkaar.

Atezolizumab als tweede- of derdelijnsbehandeling van NSCLC leidt tot een verbetering van de mediane overleving in vergelijking met behandeling met docetaxel. Het effect was klinisch relevant bij zowel de gehele studiepopulatie (met longcarcinoom ongeacht mate van PD-L1-expressie) als bij de vooraf geplande subgroep patiënten met longcarcinoom met  $\geq 1\%$  PD-L1-expressie. Een indirecte vergelijking van de effectiviteit van atezolizumab, nivolumab en pembrolizumab bij deze indicatie is niet goed te maken vanwege verschillen in patiënt- en ziektekenmerken van de studiepopulaties bij de drie middelen, noodzaak tot meerdere indirecte vergelijkingen van (ongeplande en vaak kleine) subgroepen.

Graad 3-4 ongunstige effecten komen klinisch relevant minder vaak voor bij gebruik van atezolizumab in vergelijking met docetaxel, en patiënten staken ook minder vaak de behandeling als gevolg van ongunstige effecten. Het bijwerkingenprofiel van atezolizumab is in grote lijnen vergelijkbaar met dat van nivolumab en pembrolizumab.

Zorginstituut Nederland is tot de eindconclusie gekomen dat bij de behandeling van gemetastaseerde niet-kleincellige longkanker als tweede- of derdelijnsbehandeling (na eerdere behandeling met platinumbevattende chemotherapie) atezolizumab een therapeutische meerwaarde heeft ten opzichte docetaxel. Over het geheel genomen zijn er geen aanwijzingen dat atezolizumab, nivolumab en pembrolizumab klinisch relevant van elkaar verschillen. Dit sluit niet uit dat er in de praktijk bij subpopulaties specifieke keuzes voor een bepaald middel gemaakt kunnen worden.

Atezolizumab voldoet bij de hierboven genoemde indicatie aan de stand van de wetenschap en praktijk.

*De bespreking van dit farmacotherapeutisch rapport is door de Wetenschappelijke Adviesraad van Zorginstituut Nederland afgerond in haar vergadering van 30 oktober 2017.*



# 1 Inleiding

## 1.1 Achtergrond

### 1.1.1 *Pathofysiologie 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.<sup>1</sup>

Longkanker is voor 85% van de gevallen toe te schrijven aan blootstelling aan sigarettenrook. Andere risicofactoren zijn blootstelling aan asbest, arsenicum en radongas.<sup>2,3</sup>

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.<sup>1,4</sup>

### 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.<sup>5</sup> 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.<sup>6</sup> 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 (2013),



en een Europese (ESMO, 2015).<sup>2,5,7</sup> In mei 2017 is er door de NVALT een advies gegeven voor immunotherapie bij NSCLC.<sup>8</sup>

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.<sup>5</sup>

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.<sup>2,5,9</sup> Wel is pemetrexed monotherapie geregistreerd voor de tweedelijnsbehandeling van niet-plaveiselcel NSCLC.

Patiënten met een activerende EGFR-mutatie kunnen een eerstelijnsbehandeling krijgen met 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.<sup>5</sup> De cieBOM stelt dat docetaxel in deze behandelingslijn de standaardbehandeling is.<sup>10</sup> Versie 2.3 van de richtlijn (december 2015) geeft geen aanbevelingen over tweedelijnsbehandelingen.<sup>7</sup>

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 brengen, waardoor de antitumoreffecten van het immuunsysteem worden gedisreguleerd. Deze disregulatie kan worden beïnvloed door het blokkeren van binding van liganden aan de PD-1-receptor.<sup>11</sup>

Nivolumab en pembrolizumab, antilichamen gericht tegen PD-1, zijn geregistreerd voor de tweedelijnsbehandeling van NSCLC. Pembrolizumab is tevens als eerstelijnsbehandeling geregistreerd. Bij pembrolizumab moet sprake zijn van PD-L1-expressie (TPS) van  $\geq 1\%$  (tweede lijn) of  $\geq 50\%$  (eerste lijn). Het Zorginstituut oordeelde dat nivolumab bij de tweedelijnsbehandeling van het plaveiselcel NSCLC, en pembrolizumab (met PD-L1-expressie) bij zowel plaveiselcel als niet-plaveiselcel NSCLC in de tweede lijn, een therapeutische meerwaarde hadden vergeleken met docetaxel chemotherapie. De cieBOM gaf een positief advies voor de tweedelijnsbehandelingen met nivolumab bij zowel het plaveiselcel als het niet-

plaveiselcelsubtype, en voor pembrolizumab voor beide subtypes bij PD-L1-expressie (TPS)  $\geq 50\%$ .<sup>12,13</sup> Voor de eerstelijnsbehandeling met pembrolizumab gaf de cieBOM eveneens een positief advies bij PD-L1-expressie (TPS)  $\geq 50\%$ .<sup>14</sup>

De NVALT heeft in mei 2017 een advies opgesteld voor de behandeling van NSCLC met immunotherapie.<sup>8</sup> De conclusies zijn:

- 1 om patiënten met gemetastaseerd NSCLC zonder activerende EGFR-mutatie of ALK-translocatie en een hoge PD-L1-expressie (TPS  $\geq 50\%$ ) in de eerste lijn te behandelen met pembrolizumab;
- 2 om patiënten met gevorderd of gemetastaseerd NSCLC zonder activerende EGFR-mutatie of ALK-translocatie en progressie van ziekte na eerdere platinumbevattende chemotherapie in de tweede lijn te behandelen met nivolumab; bij patiënten met een hoge PD-L1-expressie (TPS  $\geq 50\%$ ) wordt dan gekozen voor pembrolizumab. Data voor patiënten die in de eerste lijn zijn behandeld met immunotherapie ontbreken;
- 3 om terughoudend te zijn met nivolumab voor patiënten zonder PD-L1-expressie ( $<1\%$ ).

Gezien de beoordeelde therapeutische waarde van nivolumab en pembrolizumab en de standpunten van de cieBOM en de NVALT ten aanzien van de behandeling van NSCLC kunnen nivolumab en pembrolizumab (TPS  $\geq 50\%$ ) worden beschouwd als standaard tweedelijnsbehandeling bij patiënten met NSCLC ECOG performance status 0-1.

#### 1.1.6 *Atezolizumab (Tecentriq®) concentraat voor oplossing voor infusie*

##### 1.1.6.1 Geregistreerde indicatie

"(...) Monotherapie bij volwassen patiënten met lokaal gevorderde of gemetastaseerde niet-kleincellige longkanker (NSCLC) na eerdere behandeling met chemotherapie. Patiënten met EGFR-activerende mutaties of ALK-positieve mutaties moeten ook doelgerichte behandeling hebben ontvangen (...)."<sup>15</sup>

##### 1.1.6.2 Dosering

1200 mg i.v. om de drie weken. Het wordt aanbevolen de behandeling voort te zetten tot verlies van klinisch voordeel of onaanvaardbare toxiciteit.<sup>15</sup>

##### 1.1.6.3 Werkingsmechanisme

"Atezolizumab is een Fc-gemodificeerd, gehumaniseerd immunoglobuline G1 (IgG1) monoklonaal antilichaam dat zich rechtstreeks bindt aan PD-L1, waardoor de PD-1- en B7.1-receptoren beide worden geblokkeerd. Hierdoor vindt er geen PD-L1/PD-1-gemedieerde remming van de immuunrespons plaats en kan de antitumor-immuunrespons op gang worden gebracht zonder inductie van antilichaam-afhankelijke cellulaire cytotoxiciteit. Atezolizumab heeft geen invloed op de PD-L2/PD-1-interactie waardoor PD-L2/PD-1-gemedieerde remmingssignalen blijven aanhouden."<sup>15</sup>

##### 1.1.6.4 Bijzonderheden

Atezolizumab wordt door het Zorginstituut beoordeeld op verzoek van de minister van VWS vanwege plaatsing in de 'pakketsluit' voor intramurale geneesmiddelen.<sup>16</sup> Atezolizumab grijpt aan op PD-L1 en remt daardoor binding van PD-L1 (maar niet PD-L2) aan PD-1 en ook aan B7-1, terwijl de andere middelen die op deze pathway aangrijpen (nivolumab en pembrolizumab) de PD-1 receptor blokkeren.

## 1.2 Vraagstelling literatuuronderzoek

### 1.2.1 Vraagstelling

Wat is de therapeutische waarde van atezolizumab (Tecentriq®) bij gemetastaseerde niet-kleincellige longkanker na eerdere behandeling met chemotherapie vergeleken met nivolumab en pembrolizumab?

### 1.2.2 Patiëntenpopulatie

Patiënten met lokaal gevorderde of gemetastaseerde niet-kleincellig longcarcinoom na voorafgaande chemotherapie.

### 1.2.3 Interventie

Atezolizumab

### 1.2.4 Behandelingen waarmee wordt vergeleken

In de beoordeling van pembrolizumab van het Zorginstituut hebben we geconcludeerd dat een indirecte vergelijking niet valide was omdat (kleine) niet geprespecificeerde subgroepen van verschillende studies vergeleken moesten worden. De interpretatie werd verder bemoeilijkt door verschillen in baselinekenmerken, inclusie van patiënten met PD-L1-expressie (pembrolizumab) of ongeacht PD-L1-expressie (nivolumab). Daarom is pembrolizumab in de beoordeling primair vergeleken met docetaxel (de vergelijkende arm van de pivotale studie) en werd geconcludeerd dat de effecten weliswaar op het oog vergelijkbaar waren, maar dat de therapeutische waarde van nivolumab vergeleken met pembrolizumab bij de tweedelijnsbehandeling met patiënten met een longcarcinoom met PD-L1-expressie niet was vast te stellen. De NVALT ziet een plek voor de tweedelijnsbehandeling voor nivolumab, waarbij bij >50% PD-L1-expressie voor pembrolizumab kan worden gekozen. Voor de huidige beoordeling is een vergelijking met nivolumab en pembrolizumab aangewezen, maar zullen we gezien bovenstaande ook een vergelijking met docetaxel maken.

### 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 surrogaat uitkomstmaat voor overleving. Indien er doorslaggevende gegevens over OS beschikbaar zijn, zal rapportage van PFS slechts descriptief zijn en niet middels GRADE worden beoordeeld. Ziekteprogressie dient radiologisch te worden bepaald middels de RECIST criteria.<sup>17,18</sup>

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 (progressievrije) overleving of een verlenging van mediane (progressievrije) overleving van ten minste 12 weken.<sup>19</sup>

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 kanker specifieke kwaliteit van leven zijn instrumenten beschikbaar zoals de EORTC-QLQ C30 en de FACT.

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 interventie vereisen we de beschikbaarheid van RCT's. Er zijn geen zwaarwegende redenen waarom RCT's in deze setting niet haalbaar of niet ethisch zouden zijn.



## 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 een literatuursearch verricht met de zoektermen: atezolizumab, nivolumab, pembrolizumab, lung cancer.

### 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 en behandeladviezen voor niet-kleincellig longkanker: oncoline, NVMO, ESMO.

### 2.3 Selectiecriteria

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 atezolizumab, pembrolizumab en/of nivolumab zijn geïnccludeerd. Fase 1 en 2-studies zijn geëxcludeerd.

Voor de beoordeling is gebruik gemaakt van de Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) systematiek.<sup>20</sup>



## 3 Resultaten

### 3.1 Resultaten literatuursearch

Er zijn 5 studies geïnccludeerd op basis van de literatuursearch.<sup>21-25</sup> De kenmerken van de geselecteerde studies zijn weergegeven in bijlage 3. De geïnccludeerde richtlijnen en overige bronnen zijn weergegeven in bijlage 4.

### 3.2 Gunstige effecten

Atezolizumab is in twee open label RCT's onderzocht, waarin het is vergeleken met docetaxel: de fase 3 OAK- en de kleinere fase 2 POPLAR-trial.<sup>21,22</sup> Er zijn geen direct vergelijkende studies tussen atezolizumab en nivolumab of pembrolizumab.

Evenmin zijn nivolumab en pembrolizumab direct vergeleken. Er is daarom alleen een indirecte vergelijking mogelijk tussen de drie middelen. Pembrolizumab is in één, en nivolumab in twee studies onderzocht in vergelijking met docetaxel als tweedelijnsbehandeling van NSCLC.

#### 3.2.1 Directe vergelijking met docetaxel

##### Studieopzet

In de gerandomiseerde, open label fase 3 studie 'OAK' werden patiënten geïnccludeerd met stadium III/IV plaveiselcel en niet-plaveiselcel NSCLC met ECOG performance score 0 of 1, die één of twee eerdere lijnen chemotherapie hadden ontvangen. De eerdere therapie moest een platinumbevattende combinatietherapie hebben omvat, en, in geval van een EGFR-mutatie of ALK-translocatie, een tyrosinekinaseremmer (TKI). Patiënten werden gerandomiseerd naar behandeling met atezolizumab of docetaxel. Er werd gestratificeerd op grond van PD-L1-expressie (IC 0 vs IC 1 vs IC 2 vs IC 3; zie tabel 1), histologie en aantal voorgaande lijnen chemotherapie. De behandeling met atezolizumab mocht worden gecontinueerd na progressie, evenals dat was toegestaan bij de studies naar nivolumab en pembrolizumab. Crossover was niet toegestaan. Primaire uitkomstmaat was algehele overleving, secundair onder andere PFS zoals gemeten door de onderzoekers. Voor de primaire analyse zijn 850 patiënten geïnccludeerd. Een protocolamandement heeft de inclusie uitgebreid naar 1300 patiënten om ook voldoende power te hebben voor een analyse bij de subgroep patiënten met hoge PD-L1-expressie (TC/IC 3), maar deze data zijn nog niet beschikbaar.

Tabel 1: PD-L1-expressie

	PD-L1-expressie op tumorcellen	PD-L1-expressie op tumorinfiltrerende immuuncellen
TC/IC 0	<1%	<1%
TC/IC 1	≥1%; <5%	≥1%; <5%
TC/IC 2	≥5%; <50%	≥5%; <50%
TC/IC 3	≥50%	≥10%

De open label fase 2 RCT POPLAR had een vergelijkbare studieopzet als OAK met een vergelijking tussen atezolizumab en docetaxel als tweede- of laterelijnsbehandeling bij NSCLC en met OS (ITT en PD-L1-subgroepen) als primaire uitkomstmaat.

##### Baselinekarakteristieken

De 850 geïnccludeerde patiënten in OAK hadden een mediane leeftijd van 64 jaar, 61% was man, 37% had ECOG performance status 0 en 63% PS 1. 74% had een



tumor met niet-plaveiselcelhistologie, 10% EGFR-mutatie (75% negatief, de rest onbekend), 7% een KRAS-mutatie (24% KRAS-wt en 69% onbekend) en 2 patiënten hadden een ALK-translocatie (<1%; 50% negatief en 50% onbekend). 45% van de patiënten had geen PD-L1-expressie (TC/IC 0); 54% had TC/IC 1/2/3; 31% had TC/IC 2/3 en 16% TC/IC 3. De kenmerken waren evenredig verdeeld over beide groepen, waarbij alleen iets meer patiënten in de docetaxelarm minder dan 1% PD-L1-expressie had (47%, vergeleken met 42% in de atezolizumabarm). 77% had één eerdere lijn chemotherapie ontvangen en 23% twee eerdere lijnen. Belangrijkste verschillen in baselinenkenmerken met de POPLAR-studie (n=287) was dat in POPLAR iets minder patiënten waren geïncludeerd met een tumor met niet-plaveiselcelhistologie (66%) en meer patiënten een KRAS-mutatie (33%) hadden. Ook waren er meer patiënten zonder PD-L1-expressie (TC 0): 62%. Er waren iets meer patiënten geïncludeerd met twee voorgaande lijnen chemotherapie (34%) in vergelijking met OAK.

### *Resultaten*

In tabel 2 zijn de gevonden gepoolde effectschattingen weergegeven van OAK en POPLAR. Hierin staan ook de uitkomsten van de GRADE-beoordeling.

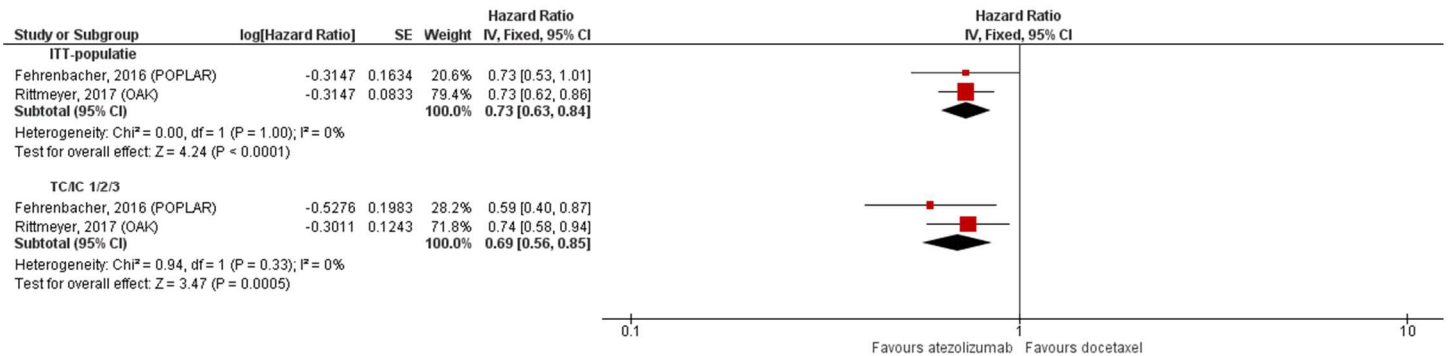
De mediane behandelduur in de OAK-trial was 3,4 maanden met atezolizumab en 2,1 maanden met docetaxel bij een mediane follow-up van 21 maanden. 40% van de patiënten behandeld met atezolizumab werd doorbehandeld na progressie (mediaan 3 cycli). In POPLAR was de mediane behandelduur met atezolizumab 3,7 maanden en met docetaxel 2,1 maanden bij een mediane follow-up van ongeveer 15 maanden.

In zowel de OAK- als POPLAR-studie werd een statistisch significant effect gevonden tussen atezolizumab en docetaxel op algehele overleving in de ITT-populatie en ook bij de vooraf geplande subgroepanalyse bij patiënten met PD-L1-expressie (TC/IC 1/2/3; n=463 in OAK en n=195 in POPLAR; figuur 1). Ook in de andere, niet vooraf geplande subgroepen met verschillende PD-L1-expressieniveaus was het effect statistisch significant (zie figuur 2 voor de subgroepanalyses van OAK). In OAK was het effect bij patiënten met veel PD-L1-expressie (TC/IC 3) het meest uitgesproken, met een verschil in mediane overleving van 11,6 maanden. Bij patiënten zonder PD-L1-expressie in de OAK-studie (TC/IC 0; n=379) was er ook een effect op overleving zichtbaar: mediane overleving met atezolizumab was 12,6 maanden vergeleken met 8,9 maanden bij docetaxel (verschil: 3,7 maanden; HR: 0,75; 95% BI: 0,59-0,96). In POPLAR was het effect van atezolizumab bij de subgroep TC/IC 0 vergelijkbaar met dat van docetaxel.

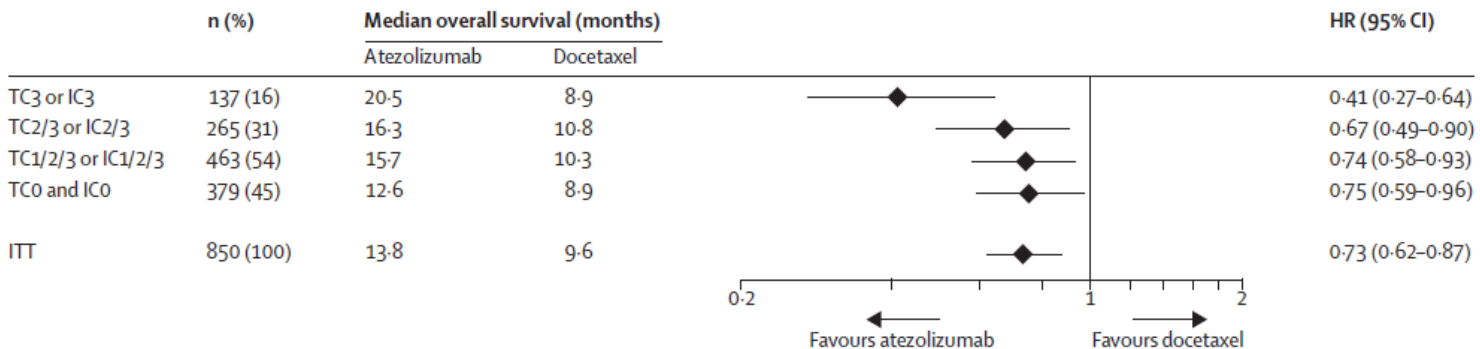
Het effect op overleving werd in OAK zowel gevonden bij patiënten met plaveiselcel- als niet-plaveiselcelhistologie. Bij patiënten met plaveiselcelhistologie was het gevonden effect echter kleiner: het verschil in mediane overleving was in die subgroep 1,2 maanden (HR: 0,73; 95% BI: 0,54-0,98). Bij niet-plaveiselcelhistologie was het verschil in mediane overleving 4,4 maanden (HR: 0,73; 95% BI: 0,60-0,89). In POPLAR waren de effecten in beide subgroepen niet statistisch significant. Het gaat echter in beide studies om een post hoc subgroepanalyse, waardoor deze uitkomsten beperkt te interpreteren zijn.

In OAK was het effect van atezolizumab in vergelijking met docetaxel op overleving binnen andere niet vooraf gespecificeerde subgroepen vergelijkbaar, met uitzondering van de subgroep met een EGFR-mutatie (HR 1,24; 95% BI: 0,71-2,18). Dit betreft echter wel een kleine groep patiënten (10% van de ITT-populatie) met een daardoor onnauwkeurige schatting.

Tijd tot verslechtering van kwaliteit van leven, gemeten met de ziektespecifieke EORTC QLQ-C13 in OAK verschilde niet tussen patiënten behandeld met atezolizumab en docetaxel.<sup>26</sup> Omdat het een open label-studie betreft is deze uitkomst mogelijk gebiased.



Figuur 1: Gepoolde analyse van overall survival in de ITT-populatie (n=1.137) en in de vooraf geplande subgroep met PD-L1-expressie (TC/IC 1/2/3; n=658)



Figuur 2: Overall survival in ITT-populatie en subgroepen van de OAK-studie op basis van PD-L1-expressie op tumor- en immuuncellen<sup>22</sup>

Progressievrije overleving verschilde in OAK en POPLAR niet statistisch significant tussen atezolizumab en docetaxel in de ITT-populatie (OAK: HR: 0,95; 95% BI: 0,82-1,10; p=0,49) en ook niet in de subgroep patiënten met TC/IC 1/2/3 (HR: 0,91; 95% BI: 0,74-1,12; p=0,38).

#### Discussie directe vergelijking atezolizumab en docetaxel

Er zijn enkele verschillen in baselinekenmerken van de geïncludeerde patiënten tussen OAK en POPLAR. Er is echter weinig heterogeniteit in de uitkomsten tussen de studies. Wel zijn de betrouwbaarheidsintervallen groter in POPLAR dan in OAK als gevolg van de kleinere studiepopulatie. In de meta-analyse en interpretatie van de uitkomsten weegt de OAK-trial aanzienlijk zwaarder dan POPLAR vanwege het verschil in aantal geïncludeerde patiënten.

In de OAK-trial is een verschil in mediane overall survival gevonden van 4,2 maanden. De gepoolde puntschatting van de hazard ratio van POPLAR en OAK was 0,73. De grens voor klinische relevantie voor de hazard ratio van de algehele overleving (0,7) volgens de PASKWIL-criteria wordt door het

betrouwbaarheidsinterval doorkruist, waardoor er enige onzekerheid is over de klinische relevantie van het relatieve effect van atezolizumab vergeleken met docetaxel. Dit leidt tot een redelijke kwaliteit van bewijs. Het verschil in mediane algehele overleving tussen atezolizumab en docetaxel voldoet aan de PASKWIL-criteria. We concluderen daarom dat atezolizumab de overleving in vergelijking met docetaxel waarschijnlijk in klinisch relevante mate verlengt.

Ook voor de vooraf geplande subgroep patiënten met PD-L1-expressie (TC/IC 1/2/3) geldt dat er enige onzekerheid is over de effectschatting van algehele overleving wat leidt tot een redelijke kwaliteit van het bewijs. Voor deze subgroep verlengt atezolizumab de overleving in vergelijking met docetaxel waarschijnlijk in klinisch relevante mate. Opvallend is dat in POPLAR het effect van atezolizumab in de subgroep patiënten met TC/IC 0 vergelijkbaar was met dat van docetaxel terwijl er wel een effect zichtbaar was voor deze subgroep in de OAK-trial. Gezien de beperkte omvang van de studiepopulatie is de subgroepanalyse binnen POPLAR zeer beperkt te interpreteren.

17% van de patiënten uit de docetaxelarm in OAK en 5% in POPLAR heeft een vervolgbehandeling gekregen met immunotherapie. Dit heeft de resultaten mogelijk enigszins vertekend met een potentiële onderschatting van het gevonden effect tot gevolg.

### 3.2.2

#### *Indirecte vergelijking van atezolizumab met nivolumab en pembrolizumab*

Voor de indirecte vergelijking beschouwen we voor atezolizumab alleen de OAK-studie, omdat deze grootste studie geschikt is voor subgroepanalyses. Nivolumab is in twee RCT's onderzocht in de tweedelijnssetting, waarvan één met patiënten met NSCLC met plaveiselhistologie ('CHECKMATE-017') en één met niet-plaveiselcelhistologie ('CHECKMATE-057').<sup>24,25</sup> De CHECKMATE-017 is door het Zorginstituut en de cieBOM beoordeeld.<sup>10,27,28</sup> Pembrolizumab is in één RCT onderzocht in de tweedelijnssetting; de KEYNOTE-010, waarin zowel patiënten met plaveiselcel- als niet-plaveiselcelhistologie werden geïnccludeerd. Deze RCT is eveneens zowel door het Zorginstituut en de cieBOM beoordeeld.<sup>23,29-31</sup>

De studies kennen verschillen in de patiëntinclusie en baselinekenmerken, naast de histologische subtypes (bijlage 1). In de KEYNOTE-010 met pembrolizumab werden alleen patiënten geïnccludeerd met PD-L1-expressie  $\geq 1\%$  en een veel grotere proportie patiënten had PD-L1-expressie van  $\geq 50\%$  vergeleken met OAK (atezolizumab). In de OAK-trial was een iets grotere proportie patiënten met lage PD-L1-expressie ( $< 1\%$ ) vergeleken met de twee nivolumab trials. In KEYNOTE-010 (pembrolizumab) waren er meer voorgaande behandelingen toegestaan. Hierdoor waren er minder patiënten met één en twee voorgaande lijnen chemotherapie, vergeleken met de OAK-trial. Omdat plaveiselcel en niet-plaveiselcel NSCLC andere epidemiologische en moleculaire kenmerken hebben zijn de nivolumabstudies niet goed vergelijkbaar met de atezolizumab- en pembrolizumabstudies omdat daar de baselinekenmerken niet uitgesplitst zijn voor plaveiselcel en niet-plaveiselcel NSCLC.

De studies zijn op uitkomsten indirect te vergelijken bij uitsplitsing naar PD-L1-expressie en histologisch subtype (bijlage 2). De verschillen tussen de studies qua studieopzet, kenmerken van geïnccludeerde patiënten en de noodzaak voor vergelijking op het niveau van (veelal niet vooraf geplande) subgroepanalyses zijn echter een zwaarwegende beperking bij het interpreteren van verschillen tussen de uitkomsten. Daarom is het niet mogelijk om eventuele verschillen tussen de

Tabel 2: GRADE evidence profile atezolizumab in vergelijking met docetaxel

Beoordeling kwaliteit van bewijs							Aantal patiënten		Effect		Kwaliteit van bewijs	Importantie
Aantal studies	Studieopzet	Risk of bias	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauwkeurigheid	Andere factoren	atezolizumab	docetaxel	Relatief gepoold (95% CI)	Absoluut (95% CI)		
Overall survival (ITT) (follow up: mediaan 15-21 maanden)												
2	gerandomiseerde trials	niet ernstig <sup>a,b</sup>	niet ernstig	niet ernstig	ernstig <sup>c</sup>	niet gevonden	<b>Mediaan OS (95% BI):</b> <b>OAK</b> 13,8 maanden (11,8-15,7) <b>POPLAR</b> 12,6 maanden (9,7-16,4)	<b>Mediaan OS (95% BI):</b> <b>OAK</b> 9,6 maanden (8,6-11,2) <b>POPLAR</b> 9,7 maanden (8,6-12,0)	<b>HR 0.73</b> (0.63 tot 0.84)	<b>Verschil mediane OS:</b> <b>OAK:</b> 4,2 maanden <b>POPLAR:</b> 2,9 maanden	⊕⊕⊕○ REDELIJK	CRUCIAAL
Overall survival (vooraf geplande subgroepanalyse met PD-L1 >1%) (follow up: mediaan 15-21 maanden)												
2	gerandomiseerde trials	niet ernstig <sup>a,b</sup>	niet ernstig	niet ernstig	niet gevonden	niet gevonden	<b>Mediaan OS (95% BI):</b> <b>OAK</b> 15,7 maanden (12,6-18,0) <b>POPLAR</b> 15,5 maanden (11,0-nb)	<b>Mediaan OS (95% BI):</b> <b>OAK</b> 10,3 maanden (8,8-12,0) <b>POPLAR</b> 9,2 maanden (7,3-12,9)	<b>HR 0.69</b> (0.56 tot 0.85)	<b>Verschil mediane OS:</b> <b>OAK:</b> 5,4 maanden <b>POPLAR:</b> 6,3 maanden	⊕⊕⊕⊕ HOOG	CRUCIAAL
Graad 3-4 ongunstige effecten (behandeling gerelateerd)												
2	gerandomiseerde trials	niet ernstig <sup>b</sup>	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	niet gevonden	90/609 (14.8%)	247/578 (42.7%)	<b>RR 0.34</b> (0.28 tot 0.41)	<b>282 minder per 1.000</b> (van 252 minder tot 308 minder)	⊕⊕⊕⊕ HOOG	CRUCIAAL
Incidentie patiënten die de behandeling staken als gevolg van ongunstige effecten												
2	gerandomiseerde trials	niet ernstig <sup>b</sup>	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	niet gevonden	46/609 (7.6%)	108/578 (18.7%)	<b>RR 0.35</b> (0.25 tot 0.47)	<b>121 minder per 1.000</b> (van 99 minder tot 140 minder)	⊕⊕⊕⊕ HOOG	CRUCIAAL

**Afkortingen:** CI/BI: Betrouwbaarheidsinterval; HR: Hazard Ratio; RR: relatief risico; ITT: intention-to-treat; OS: overall survival; nb: niet bereikt

a. 17% van de patiënten in de controlearm van de OAK-studie en 5% in POPLAR kregen een vervolgbehandeling met anti-PD-1. Het gevonden effect is hierdoor mogelijk enigszins onderschat.

b. Het betreft open label studies (niet geblindeerd). We verwachten echter niet dat dit tot relevante bias heeft geleid.

c. Het relatieve effect voldoet niet aan de PASKWIL-criteria, maar het verschil in mediane overleving (in OAK) wel. Gezien de onzekerheid van klinische relevantie van het relatieve effect downgraden we met 1 stap.



middelen bij verschillende patiëntenpopulaties met voldoende mate van vertrouwen te kunnen duiden, en is een beoordeling middels GRADE niet aan de orde. Een opvallende observatie is dat er bij pembrolizumab bij patiënten met  $\geq 1\%$  PD-L1-expressie geen klinisch relevant effect op overleving is gevonden. Bij atezolizumab bij een vergelijkbare PD-L1-expressie (TC 1/2/3), en ook bij nivolumab bij patiënten met NSCLC met plaveiselcelhistologie, werd daarentegen wel een effect op overleving gezien. Bij nivolumab bij patiënten NSCLC met niet-plaveiselcelhistologie eveneens, maar weliswaar zeer minimaal. Het is onduidelijk of dit intrinsieke eigenschappen van de middelen zijn, of dat verschillen in studieopzet of geïncludeerde patiënten aan de verschillen ten grondslag liggen. De proportie patiënten met hoge PD-L1-expressie ( $\geq 50\%$ ) was daarbij aanzienlijk groter in KEYNOTE-010 dan in de studies met atezolizumab en nivolumab. Een tweede observatie die kan worden gemaakt is dat bij atezolizumab een effect waarneembaar is bij patiënten zonder ( $< 1\%$ ) PD-L1-expressie, hoewel deze subgroep bij de huidige analyse in statistisch opzicht niet robuust genoeg is voor duidelijke conclusies. Het is op dit moment niet mogelijk om de observaties te verklaren vanwege de genoemde verschillen tussen de studies op grond van opzet of patiënt- en ziektekenmerken. Harde conclusies zijn daarom niet mogelijk.

Over het geheel genomen zien we op dit moment geen aanwijzingen dat de drie middelen onderling klinisch relevant van elkaar verschillen. Op basis van de onderzochte patiëntenpopulaties zijn er wel redenen om, afhankelijk van de patiënt- en ziektekenmerken, in de praktijk specifieke keuzes te maken voor het te gebruiken antilichaam, zoals bijvoorbeeld al is gedaan door de NVALT voor nivolumab en pembrolizumab.<sup>8</sup>

Voor patiënten met PD-L1-expressie van ten minste 50% lijkt het effect van atezolizumab in vergelijking met docetaxel op basis van een subgroepanalyse het grootst te zijn. Deze patiënten kunnen echter ook in de eerste lijn behandeld worden met pembrolizumab, mits zij geen longcarcinoom met EGFR-mutatie of ALK-translocatie hebben.<sup>8,14</sup> Omdat er op dit moment nog geen data beschikbaar zijn over een tweedelijnsbehandeling na eerdere immunotherapie is de plaats voor atezolizumab bij eerder met immunotherapie behandelde patiënten onduidelijk.

In de OAK-studie is een voorspellend verband aangetoond tussen de onderzochte PD-L1-expressiegroepen en de lengte van overleving. Desalniettemin is de mate van PD-L1-expressie alleen geen optimale voorspeller van kans op en duur van respons. Onderzoek naar nieuwe markers hiervoor blijft daarom onverminderd relevant.

### 3.2.3

#### *Conclusie*

Atezolizumab als tweede- of derdelijnsbehandeling van NSCLC (na eerdere behandeling met platinumbevattende chemotherapie) leidt tot een verbetering van de mediane overleving in vergelijking met behandeling met docetaxel. Het effect was klinisch relevant bij zowel de gehele studiepopulatie (met longcarcinoom ongeacht mate van PD-L1-expressie) als bij de vooraf geplande subgroep patiënten met longcarcinoom met  $\geq 1\%$  PD-L1-expressie. Een indirecte vergelijking van de effectiviteit van atezolizumab, nivolumab en pembrolizumab bij deze indicatie is niet goed te maken vanwege verschillen in patiënt- en ziektekenmerken van de studiepopulaties bij de drie middelen, noodzaak tot meerdere indirecte vergelijkingen van (ongeplande en vaak kleine) subgroepen. Over het geheel genomen zijn er echter geen aanwijzingen dat deze middelen klinisch relevant van elkaar verschillen. Dit sluit niet uit dat er in de praktijk bij subpopulaties specifieke

keuzes voor een bepaald middel gemaakt kunnen worden.

### 3.3 Ongunstige effecten

#### 3.3.1 *Vergelijking met docetaxel (tabel 2 en 3)*

De gepoolde incidentie graad 3-4 ongunstige effecten was groter bij gebruik van docetaxel (42%) dan bij atezolizumab (14%). Het relatieve risico op een graad 3-4 ongunstig effect is 2,9 keer zo groot bij docetaxel. Het absolute effect is dat er per 4 behandelde patiënten met atezolizumab één graad 3 of 4 ongunstig effect wordt voorkomen, in vergelijking met behandeling met docetaxel (*number needed to harm* = -4).

Belangrijke verschillen in OAK tussen atezolizumab en docetaxel is dat febrile neutropenie bij 11% van de patiënten behandeld met docetaxel optrad tegenover 1 patiënt (0,2%) bij atezolizumab. Bij gebruik van docetaxel kwam graad 3/4 anemie (6%) en neutropenie (13%) ook vaker voor dan bij gebruik van atezolizumab (2% resp. 1%). Andere graad 3-4 ongunstige effecten die bij >10 patiënten optraden bij gebruik van atezolizumab waren vermoeidheid (3%) en dyspnoe (3%). Bij docetaxel traden, naast de (febrile) neutropenie en anemie, graad 3-4 dyspnoe (6%), vermoeidheid (4%), asthenie (2%), stomatitis (2%) en diarree (2%) op.<sup>22</sup>

Ongeacht graad komt bij gebruik van atezolizumab vooral vermoeidheid (27%), verminderde eetlust (24%), hoesten (23%), asthenie (19%), dyspnoe (19%), constipatie (18%), koorts (18%), misselijkheid (18%) en diarree (15%) voor. Deze kwamen ook voor bij gebruik van docetaxel, maar doorgaans met een gelijke of grotere incidentie.<sup>15,22</sup>

Ook het gepoolde aandeel patiënten dat de behandeling staakt als gevolg van ongunstige effecten is groter bij gebruik van docetaxel (19%) vergeleken met atezolizumab (6%). Het relatieve risico voor het staken van de behandeling als gevolg van ongunstige effecten is 2,9 keer zo groot bij docetaxel. Het absolute effect is dat er per 9 behandelde patiënten met atezolizumab één geval van staken als gevolg van ongunstige effecten wordt voorkomen, in vergelijking met behandeling met docetaxel (*number needed to harm* = -9).

#### 3.3.2 *Vergelijking van atezolizumab met nivolumab en pembrolizumab*

De frequenties van graad 3-4 ongunstige effecten bij behandeling met pembrolizumab en nivolumab komen overeen met die van atezolizumab (12,7%, 7-10% en 14,7% voor pembrolizumab, nivolumab resp. atezolizumab). Ook het percentage patiënten dat de behandeling staakte als gevolg van ongunstige effecten kwam overeen (4,4%, 3-10% en 8% voor pembrolizumab, nivolumab resp. atezolizumab). Immuungerelateerde bijwerkingen kwamen bij de drie middelen beperkt voor. Vanwege de patiëntkenmerken die niet goed overeenkomen tussen de studies zijn de kleine verschillen niet goed te duiden.<sup>23-25,28,31-33</sup>

#### 3.3.3 *Conclusie*

Graad 3-4 ongunstige effecten komen klinisch relevant minder vaak voor bij gebruik van atezolizumab in vergelijking met docetaxel, en patiënten staken ook minder vaak de behandeling als gevolg van ongunstige effecten. Het bijwerkingenprofiel van atezolizumab is in grote lijnen vergelijkbaar met dat van nivolumab en pembrolizumab.

Tabel 3: ongunstige effecten van atezolizumab vergeleken met docetaxel

	OAK <sup>15</sup>			
	meest frequent: ≥10% van de patiënten		ernstig: graad 3 of 4	
	atezolizumab (n=339) n (%)	docetaxel (n=309) n (%)	atezolizumab (n=339) n (%)	docetaxel (n=309) n (%)
vermoeidheid	163 (26,8%)	205 (35,5%)	17 (2,8%)	23 (4,0%)
verminderde eetlust	143 (23,5%)	136 (23,5%)	2 (0,3%)	9 (1,6%)
hoesten	141 (23,2%)	105 (18,2)	2 (0,3%)	1 (0,2%)
misselijkheid	108 (17,7%)	131 (22,7%)	4 (0,7%)	2 (0,3%)
diarree	94 (15,4%)	141 (24,4%)	4 (0,7%)	11 (1,9%)
asthenie	116 (19,0%)	114 (19,7%)	8 (1,3%)	13 (2,2%)
dyspnoe	118 (19,4%)	112 (19,4%)	15 (2,5%)	33 (5,7%)
anemie	70 (11,5%)	136 (23,5%)	14 (2,3%)	33 (5,7%)
alopecie	3 (0,5%)	202 (34,9%)	0	1 (0,2%)
constipatie	107 (17,6%)	82 (14,2%)	2 (0,3%)	1 (0,2%)
koorts	108 (17,7%)	76 (13,1%)	1 (0,2%)	1 (0,2%)
perifeer oedeem	54 (8,9%)	82 (14,2%)	1 (0,2%)	3 (0,5%)
overgeven	74 (12,2%)	62 (10,7%)	2 (0,3%)	4 (0,7%)
artralgie	73 (12,0%)	58 (10%)	3 (0,5%)	1 (0,2%)
rugpijn	67 (11,0%)	42 (7,3%)	7 (1,1%)	4 (0,7%)
neutropenie	10 (1,6%)	90 (15,6%)	3 (0,5%)	<b>75 (13,0%)</b>
perifere neutropenie	24 (3,9%)	65 (11,2%)	0	7 (1,2%)
musculoskeletale pijn	64 (10,5%)	25 (4,3%)	4 (0,7%)	1 (0,2%)
stomatitis	19 (3,1%)	63 (10,9%)	1 (0,2%)	11 (1,9%)
dysgeusie	18 (3,0%)	58 (10,0%)	0	0
febriële neutropenie	1 (0,2%)	62 (10,7%)	1 (0,2%)	<b>62 (10,7%)</b>

Vetgedrukt: incidentie graad 3-4 ongunstige effecten bij >10% patiënten per behandelarm

### 3.4

#### Ervaring, toepasbaarheid en gebruiksgemak

Zowel met atezolizumab als pembrolizumab is de ervaring beperkt. De ervaring met nivolumab, dat eind 2014 beschikbaar kwam, is als voldoende te kwalificeren. De ervaring met docetaxel is ruim (zie bijlage 5 voor de beoordeling hiervan). Alle drie middelen worden intraveneus toegediend; atezolizumab, pembrolizumab en docetaxel eenmaal per 3 weken en nivolumab eens per twee weken.<sup>15,33-35</sup> Het gebruiksgemak is dus iets minder groot bij gebruik van nivolumab, maar dit beschouwen we niet als van doorslaggevende relevantie zijnde.

De toepasbaarheid van atezolizumab, pembrolizumab en nivolumab is vergelijkbaar. Bij deze middelen zijn er beperkingen in de toepasbaarheid vanwege immuungerelateerde effecten. De 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 atezolizumab, 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 atezolizumab, pembrolizumab en nivolumab groter dan die van docetaxel, met uitzondering van toepassing bij patiënten met performance score 2 waarbij docetaxel een duidelijk breder toepassingsgebied heeft.<sup>15,33-35</sup>



### **3.5 Eindconclusie therapeutische waarde**

Het gevonden verschil in mediane overleving tussen de middelen, evenals het minder vaak voorkomen van graad 3-4 ongunstige effecten en minder vaak staken van de behandeling als gevolg van ongunstige effecten bij gebruik van atezolizumab in vergelijking met docetaxel is klinisch relevant. Atezolizumab heeft daarom een therapeutische meerwaarde vergeleken met docetaxel bij de tweede- of derdelijnsbehandeling (waarvan er één ten minste een platinumbevattende chemotherapiecombinatie was) van patiënten met gemetastaseerd NSCLC, ECOG 0-1.

Over het algemeen zijn er geen concrete aanwijzingen dat de therapeutische waarde van atezolizumab verschilt van die van nivolumab en pembrolizumab in deze behandellijn, maar de onderzochte populaties verschillen in patiënt- en ziektekenmerken en de hiervoor benodigde ongeplande subgroepanalyses zijn slechts beperkt te interpreteren. Hierdoor is een formele vergelijking niet mogelijk.

## 4 Stand van de wetenschap en praktijk

Atezolizumab voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk bij de tweede- of derdelijnsbehandeling (waarvan er één ten minste een platinumbevattende chemotherapiecombinatie was) van patiënten met gemetastaseerd NSCLC, ECOG 0-1.



## 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,%28l-1%29,l&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/](http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/daly_disability_weight/en/).
7. Landelijke werkgroep longtumoren. Richtlijn niet-kleincellig longcarcinoom versie 2.3. 2015. via <http://www.oncoline.nl/niet-kleincellig-longcarcinoom>.
8. NVALT. NVALT-advies voor immunotherapie bij NSCLC. *Medische Oncologie* 2017;20:43.
9. EMA. SPC pemetrexed (Alimta). 2014. via [http://www.ema.europa.eu/docs/nl\\_NL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000564/WC500025611.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/nl_NL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000564/WC500025611.pdf).
10. 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>.
11. Pardoll DM. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. *Nat Rev Cancer* 2012;12:252-64.
12. 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>.
13. NVMO. Nivolumab als tweedelijns of derdelijns behandeling van het gevorderd of gemetastaseerd heldercellig niercelcarcinoom. 2016.
14. NVMO. Pembrolizumab als eerstelijns behandeling voor PD-L1-positief niet-kleincellig longcarcinoom. 2017. via

<https://medischeoncologie.nl/res/download.html?id=32602&att=1>.

15. EMA. SPC atezolizumab. 2017. via [http://www.ema.europa.eu/docs/nl\\_NL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/004143/WC500235778.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/nl_NL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004143/WC500235778.pdf).
16. Kamerstuk 29477-420. 2017. via <https://zoek.officielebekendmakingen.nl/kst-29477-420.html>.
17. 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.
18. 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.
19. NVMO. PASKWIL-criteria aangepast. Medische Oncologie 2016;12.
20. 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>.
21. Fehrenbacher L, Spira A, Ballinger M, et al. Atezolizumab versus docetaxel for patients with previously treated non-small-cell lung cancer (POPLAR): a multicentre, open-label, phase 2 randomised controlled trial. Lancet 2016;387:1837-46.
22. Rittmeyer A, Barlesi F, Waterkamp D, et al. Atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (OAK): a phase 3, open-label, multicentre randomised controlled trial. Lancet 2017;389:255-65.
23. 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.
24. 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.
25. 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.
26. EMA. EPAR atezolizumab. 2017. via [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/004143/WC500235780.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/004143/WC500235780.pdf).
27. 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.](#)

28. Zorginstituut Nederland. Pakketadvies nivolumab. 2015. via [https://www.zorginstituutnederland.nl/binaries/content/documents/zinl-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.](https://www.zorginstituutnederland.nl/binaries/content/documents/zinl-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)

29. EMA. EPAR pembrolizumab. 2016. via [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Assessment\\_Report\\_-\\_Variation/human/003820/WC500212039.pdf.](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/003820/WC500212039.pdf)

30. NVMO. Pembrolizumab bij eerder behandeld, gevorderd PD-L1-positief niet-kleincellig longcarcinoom. 2017. via [https://medischeoncologie.nl/res/download.html?id=32603&att=1.](https://medischeoncologie.nl/res/download.html?id=32603&att=1)

31. Zorginstituut Nederland. Pakketadvies pembrolizumab. 2016. via [https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/adviezen/2016/12/14/pakketadvies-pembrolizumab-keytruda.](https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/adviezen/2016/12/14/pakketadvies-pembrolizumab-keytruda)

32. EMA. SPC pembrolizumab. 2016. via [http://www.ema.europa.eu/docs/nl\\_NL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/003820/WC500190990.pdf.](http://www.ema.europa.eu/docs/nl_NL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003820/WC500190990.pdf)

33. EMA. SPC nivolumab plaveiselcel NSCLC. 2015. via [http://www.ema.europa.eu/docs/nl\\_NL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/003840/WC500190648.pdf.](http://www.ema.europa.eu/docs/nl_NL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003840/WC500190648.pdf)

34. EMA. SPC pembrolizumab. 2016. via [http://www.ema.europa.eu/docs/nl\\_NL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/003820/WC500190990.pdf.](http://www.ema.europa.eu/docs/nl_NL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003820/WC500190990.pdf)

35. EMA. SPC docetaxel. 2016. via [http://www.ema.europa.eu/docs/nl\\_NL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000073/WC500035264.pdf.](http://www.ema.europa.eu/docs/nl_NL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000073/WC500035264.pdf)

36. 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.](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/003840/WC500190651.pdf)

37. 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.](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/003985/WC500205973.pdf)



## Bijlage 1: Overzicht baselinekarakteristieken

	Rittmeyer (2017) <sup>22</sup> Atezolizumab	Fehrenbacher (2016) <sup>21</sup> Atezolizumab	Herbst (2015) <sup>23</sup> Pembrolizumab (≥1% PD-L1)	Borghaei (2015) <sup>24</sup> Nivolumab (non-squamous)	Brahmer (2015) <sup>25</sup> Nivolumab (squamous)
Leeftijd (mediaan, jaren)	64	~62	~63	62	63
Mannen (%)	61%	65%	61%	55%	76%
ECOG performance status					
0	37%	32%	34%	31%	24%
1	63%	68%	66%	69%	76%
2			<1%		
3			<1%		
Histologie					
Plaveiselcel	26%	34%	21%		100%
Niet-plaveiselcel	74%	66%	70%	100%	
Onbekend/anders			9%		
PD-L1-tumorexpressie					
<1%	45%	67%		36%	39%
≥1%	54%	33%	100%	42%	44%
≥50%	16%	7%	43%		
Onbekend				22%	17%
EGFR-status					
Mutant	10%	12%	8%	14%	
Wildtype	74%	87%	85%		
Onbekend	16%	<1%	5%		
ALK-translocatie					
Ja	<1%	0%	1%	4%	
Nee	50%	100%	89%		
Onbekend	50%		10%		
Aantal voorgaande lijnen chemotherapie					
1	75%	65%	69%	88%	100%
2	25%	35%	20%	11%	
≥3			9%		





## Bijlage 2: Indirecte vergelijking van algehele overleving bij behandeling met atezolizumab, nivolumab en pembrolizumab

	OAK <sup>22</sup>			CHECKMATE-017 en -056 <sup>24,25,36,37</sup>			KEYNOTE-010 <sup>23,29</sup>		
<b>Algehele overleving (mnd)</b> <b>Aantal patiënten (n)</b>	atezolizumab	docetaxel	verschil (mnd) HR (95% BI)	nivolumab	docetaxel	verschil (mnd) HR (95% BI)	pembrolizumab	docetaxel	verschil (mnd) HR (95% BI)
<b>Geen selectie op PD-L1</b>									
Geen selectie op histologisch subtype NSCLC	<b>13,8</b> n=425	<b>9,6</b> n=425	<b>4,2</b> <b>0,73 (0,62-0,87)</b>	?	?	?			
Plaveiselcel NSCLC	8,9 n=112	7,7 n=110	1,2 0,73 (0,54-0,98)	<b>9,2</b> n=135	<b>6,0</b> n=137	<b>3,2</b> <b>0,59 (0,44-0,79)</b>			
Niet-plaveiselcel NSCLC	15,6 n=313	11,2 n=315	4,4 0,73 (0,60-0,89)	<b>12,2</b> n=292	<b>9,4</b> n=290	<b>2,8</b> <b>0,73 (0,59-0,89)*</b>			
<b>PD-L1 ≥1% **</b>									
Geen selectie op histologisch subtype NSCLC	<b>15,7</b> n=241	<b>10,3</b> n=222	<b>5,4</b> <b>0,74 (0,58-0,93)</b>	?	?	?	<b>10,4</b> n=344	<b>8,5</b> n=343	<b>1,9</b> <b>0,71 (0,58-0,88)</b>
Plaveiselcel NSCLC	?	?	?	9,3 n=63	7,2 n=56	2,1 0,69 (0,45-1,05)	?	?	?
Niet-plaveiselcel NSCLC	?	?	?	17,2 n=123	9,0 n=123	8,2 0,59 (0,43-0,82)	?	?	?
<b>PD-L1 ≥50% #</b>									
Geen selectie op histologisch subtype NSCLC	20,5 n=72	8,9 n=65	11,6 0,41 (0,27-0,64)	?	?	?	<b>14,9</b> n=139	<b>8,2</b> n=152	<b>6,7</b> <b>0,54 (0,38-0,77)</b>
Plaveiselcel NSCLC	?	?	?	?	?	?	?	?	?
Niet-plaveiselcel NSCLC	?	?	?	?	?	?	n=55 (Σ beide armen)		0,92 (0,41-2,04)
				?	?	?	?	?	?
				n=66	n=46	0,32 (0,20-0,53)	n=199 (Σ beide armen)		0,49 (0,32-0,75)

(vervolg: zie volgende pagina)

(vervolg bijlage 2)

	OAK <sup>22</sup>			CHECKMATE-017 en -056 <sup>24,25,36,37</sup>			KEYNOTE-010 <sup>23,29</sup>		
<b>Algehele overleving (mnd)</b> <b>Aantal patiënten (n)</b>	<i>atezolizumab</i>	<i>docetaxel</i>	<i>verschil (mnd)</i> <i>HR (95% BI)</i>	<i>nivolumab</i>	<i>docetaxel</i>	<i>verschil (mnd)</i> <i>HR (95% BI)</i>	<i>pembrolizumab</i>	<i>docetaxel</i>	<i>verschil (mnd)</i> <i>HR (95% BI)</i>
<b>PD-L1 &lt;1% ##</b>									
Geen selectie op histologisch subtype NSCLC	12,6 n=180	8,9 n=199	3,7 0,75 (0,59-0,96)	?	?	?			
Plaveiselcel NSCLC	?	?	?	8,7 n=54	5,9 n=52	2,8 0,58 (0,37-0,92)			
Niet-plaveiselcel NSCLC	?	?	?	10,4 n=108	10,1 n=101	0,3 0,90 (0,66-1,24)			

\* Betreft 96% betrouwbaarheidsinterval

\*\* Atezolizumab: TC/IC 1/2/3 (zie tabel 1). Nivolumab: proportie expressie op tumorcelmembraan. Pembrolizumab: *tumour proportion score* (TPS).

# Atezolizumab: TC/IC 3 (zie tabel 1). Nivolumab: proportie expressie op tumorcelmembraan. Pembrolizumab: *tumour proportion score* (TPS).

## Atezolizumab: TC/IC 0 (zie tabel 1). Nivolumab: proportie expressie op tumorcelmembraan. Pembrolizumab: *tumour proportion score* (TPS).

Vetgedrukt: ITT-analyses en vooraf geplande subgroepanalyses. Lege cellen: niet-onderzochte patiëntenpopulatie. ?: niet bekend

Afkortingen: NSCLC: niet-kleincellig longcarcinoom; mnd: maanden; HR: hazard ratio; BI: betrouwbaarheidsinterval.

## 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
Rittmeyer, 2017 <sup>22</sup>	Fase 3, open label multicenter RCT, follow-up: mediaan 21 maanden	850	Patiënten $\geq 18$ jaar, ECOG 0-1 met stadium IIIB/IV NSCLC (zowel plaveiselcel- als niet-plaveiselcelhistologie), 1-2 eerdere behandelingen met chemotherapie (waaronder platinumbevattende combinatietherapie). Bij ALK-translocatie/EGFR-mutaties was voorgaande behandeling met TKI nodig.	Atezolizumab 1200 mg om de 3 weken (n=425) Vs Docetaxel 75 mg/m <sup>2</sup> om de drie weken (n=425)	<b>Primair</b> <i>Overall survival</i> in ITT-populatie en in subgroep met PD-L1-expressie <b>Secundair</b> Progressievrije overleving, response rate (RECIST), responsduur en veiligheid
Fehrenbacher, 2016 <sup>21</sup>	"All comer" fase 2, open label multicenter RCT, follow-up: mediaan 14,8 maanden (atezolizumab) en 15,7 maanden (docetaxel)	287	Patiënten $\geq 18$ jaar, ECOG 0-1 met stadium IIIB/IV NSCLC (zowel plaveiselcel- als niet-plaveiselcelhistologie), 1-2 eerdere behandelingen met chemotherapie (waaronder platinumbevattende combinatietherapie). Bij ALK-translocatie/EGFR-mutaties was voorgaande behandeling met TKI nodig.	Atezolizumab 1200 mg om de 3 weken (n=144) Vs Docetaxel 75 mg/m <sup>2</sup> om de drie weken (n=133)	<b>Primair</b> <i>Overall survival</i> in ITT-populatie en in subgroep met PD-L1-expressie <b>Secundair</b> Progressievrije overleving (investigator assessed), response rate (RECIST), responsduur en veiligheid
Herbst, 2015 <sup>23</sup>	Fase 2/3, multicenter RCT, follow-up mediaan 13,1 maanden	1.034	Patiënten met NSCLC (zowel plaveiselcel- als niet-plaveiselcelhistologie), PD-L1 expressie op $\geq 1\%$ van de tumorcellen en ECOG 0-1 $\geq 18$ jaar waarbij progressie optrad na $\geq 2$ 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 <sup>2</sup> om de 3 weken, n=343	<b>Primair</b> <i>Overall survival</i> en progressievrije overleving voor TPS $\geq 1\%$ en voor subgroep TPS $\geq 50\%$ <b>Secundair</b> Veiligheid (CTCAE, versie 4.0), <i>response rate</i> (RECIST, versie 1.1) en responsduur

Brahmer, 2015 <sup>25</sup>	Fase 3, multicenter, open-label RCT, follow-up duur minimaal 11 maanden	272	Patiënten met stadium IIIB of IV plaveiselcel NSCLC en ECOG 0-1 $\geq 18$ 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 <sup>2</sup> om de 3 weken, n=137	<b>Primair</b> <i>Overall survival en response rate</i> (RECIST, versie 1.1) <b>Secundair</b> Progressievrije overleving, veiligheid (CTCAE, versie 4.0), effectiviteit volgens PD-L1 tumor expressie niveau, patiënt-gerapporteerde uitkomstmaat (LCSS en EQ-5D)
Borghaei, 2015 <sup>24</sup>	Fase 3, multicenter open-label RCT, follow-up duur minimaal 13,2 maanden	582	Patiënten met stadium IIIB of IV niet-plaveiselcel NSCLC en ECOG 0-1 $\geq 18$ 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 <sup>2</sup> om de 3 weken, n=290	<b>Primair</b> <i>Overall survival</i> <b>Secundair</b> 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

## Bijlage 4: Overzicht gebruikte richtlijnen en standaarden

Organisatie, ref	Datum	Titel
EMA <sup>15</sup>	2017	Samenvatting van de productkenmerken atezolizumab
EMA <sup>26</sup>	2017	European Public Assessment Report (EPAR) atezolizumab
EMA <sup>32</sup>	2016	Samenvatting van de productkenmerken pembrolizumab
EMA <sup>29</sup>	2016	European Public Assessment Report (EPAR) pembrolizumab (Variation)
EMA <sup>33</sup>	2015	Samenvatting van de productkenmerken nivolumab
EMA <sup>36,37</sup>	2015	European Public Assessment Report (EPAR) nivolumab
NVMO/NVALT <sup>8</sup>	2017	NVALT-advies voor immunotherapie bij NSCLC
NVMO <sup>30</sup>	2017	Pembrolizumab bij eerder behandeld, gevorderd PD-L1-positief niet-kleincellig longcarcinoom
NVMO <sup>14</sup>	2017	Pembrolizumab als eerstelijnsbehandeling voor PD-L1-positief niet-kleincellig longcarcinoom
NVMO <sup>10</sup>	2015	Nivolumab bij gevorderd plaveiselcelcarcinoom van de long
NVMO <sup>12</sup>	2016	Nivolumab bij gevorderd niet-plaveiselcelcarcinoom van de long
Landelijke werkgroep longtumoren <sup>5</sup>	2011	Richtlijn niet-kleincellig longcarcinoom (versie 2.2)
Landelijke werkgroep longtumoren <sup>7</sup>	2015	Richtlijn niet-kleincellig longcarcinoom (versie 2.3)
ESMO <sup>2</sup>	2014	Metastatic non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up



## Bijlage 5: Ervaring

Tabel 3: Ervaring met atezolizumab vergeleken met nivolumab, pembrolizumab en docetaxel

	<i>atezolizumab</i>	<i>nivolumab</i>	<i>pembrolizumab</i>	<i>docetaxel</i>
<i>beperkt</i> : < 3 jaar op de markt of < 100.000 voorschriften (niet-chronische indicatie)/20.000 patiëntjaren (chronische medicatie)	x		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





Zorginstituut Nederland

Budget impact analyse van atezolizumab  
(Tecentriq®) bij lokaal gevorderde of  
gemetastaseerde niet-kleincellige longkanker  
(NSCLC) na eerdere behandeling met  
chemotherapie

Voor initiële beoordeling in het kader van pakketbeheer  
specialistische geneesmiddelen

Datum        19 december 2017  
Status       Definitief



## Colofon

Zaaknummer	2017020898
Volgnummer	2017034924
Contactpersoon	J.E. de Boer, arts, secretaris +31 (0)20 797 85 23
Auteur(s)	S. Knies
Afdeling Team	Sector Zorg, afdeling Pakket Interne Geneeskunde
Fabrikant	Roche Nederland BV



## Inhoud

### **Colofon—1**

<b>1</b>	<b>Inleiding—5</b>
1.1	Geregistreerde indicatie—5
1.2	Plaats in het behandelalgoritme—5
<b>2</b>	<b>Uitgangspunten—7</b>
2.1	Aantal patiënten—7
2.1.1	Niet-plaveiselcel NSCLC—7
2.1.2	Plaveiselcel NSCLC—7
2.2	Substitutie—8
2.3	Kosten per patiënt per jaar—9
2.4	Aannames—10
<b>3</b>	<b>Budget impact analyse—11</b>
3.1	Budget impact: alleen geneesmiddelkosten—11
3.2	Budget impact: breder perspectief—11
<b>4</b>	<b>Conclusie—13</b>
<b>5</b>	<b>Referenties—15</b>



## 1 Inleiding

In het kader van de pakketbeoordeling van specialistische geneesmiddelen zal Zorginstituut Nederland advies uitbrengen over de verwachte kosten voor atezolizumab (Tecentriq®) voor de behandeling van gemetastaseerde niet-kleincellige longkanker na eerdere behandeling met chemotherapie.

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

### 1.1 **Geregistreerde indicatie**

Atezolizumab (Tecentriq®) is geregistreerd voor de behandeling van 'volwassen patiënten met lokaal gevorderde of gemetastaseerde niet-kleincellige longkanker (NSCLC) na eerdere behandeling met chemotherapie. Patiënten met EGFR-of ALK-positieve tumormutaties moeten een hiervoor goedgekeurde behandeling hebben ondergaan voor deze mutaties vóór behandeling met atezolizumab'.

*Zorginstituut Nederland is tot de eindconclusie gekomen dat bij de behandeling van gemetastaseerde niet-kleincellige longkanker na eerdere behandeling met chemotherapie atezolizumab een therapeutische meerwaarde heeft ten opzichte docetaxel. In vergelijking met nivolumab en pembrolizumab zijn er, over het geheel genomen, geen aanwijzingen dat deze middelen klinisch relevant van elkaar verschillen. Dit sluit niet uit dat er in de praktijk bij subpopulaties specifieke keuzes voor een bepaald middel gemaakt kunnen worden.*

### 1.2 **Plaats in het behandelalgoritme**

De door de fabrikant voorgestelde plaats in het behandelalgoritme is om patiënten met lokaal gevorderde of gemetastaseerde NSCLC na voorafgaande chemotherapie te behandelen met atezolizumab. Als de diagnose NSCLC wordt gesteld dan wordt er daarna beoordeeld of er sprake is van plaveiselcel of niet-plaveiselcel histologie. Als er sprake is van niet-plaveiselcel NSCLC wordt er vervolgens getest op de aanwezigheid van een anaplastisch lymfoomkinase (ALK) translocatie of epidermal groeifactorreceptor (EGFR)-activerende mutaties. Indien er sprake is van een ALK translocatie of EGFR mutatie wordt aanbevolen de patiënten te behandelen met doelgerichte therapie.<sup>1</sup>

Patiënten met lokaal gevorderde of gemetastaseerde NSCLC zonder ALK translocatie of EGFR-mutatie worden op dit moment behandeld met nivolumab of met pembrolizumab. Pembrolizumab is ook geregistreerd als eerstelijns behandeling bij patiënten met een PD-L1 expressie van meer dan 50%. Dit is ongeacht de histologie, maar zonder ALK translocatie of EGFR mutaties.<sup>2</sup> Patiënten die niet in aanmerking komen voor eerstelijns behandeling met pembrolizumab zullen volgens de richtlijn behandeld worden met chemotherapie en bij progressie na het ontvangen van chemotherapie komt de patiënt in aanmerking voor behandeling met atezolizumab of nivolumab.<sup>3</sup>





## 2 Uitgangspunten

### 2.1 Aantal patiënten

Voor de berekening van het aantal patiënten dat in aanmerking komt voor behandeling met atezolizumab, wordt in principe uitgegaan van dezelfde uitgangspunten als voor de berekening van de budget impact voor nivolumab in 2015 en pembrolizumab in 2016. Van deze uitgangspunten wordt alleen afgeweken als er meer recente gepubliceerde data beschikbaar zijn.

Uit gegevens van het IKNL blijkt dat in 2016 de totale incidentie van longkanker in Nederland 12.168 patiënten bedroeg.<sup>4</sup> Hiervan hadden 9.289 patiënten niet-kleincellige longkanker (NSCLC).<sup>4</sup> Daarnaast blijkt dat de incidentie de afgelopen jaren behoorlijk stabiel is. Uitsluitend patiënten met lokaal gevorderde of gemetastaseerde NSCLC (stadium IIIb of IV) komen in aanmerking voor behandeling met atezolizumab.

Uit IKNL data blijkt dat ten tijde van diagnose bij 53% van de patiënten met NSCLC er sprake is van ziekte in stadium IIIb/IV.<sup>5</sup> Van de resterende 47% van de patiënten komt ongeveer 60% uiteindelijk alsnog in stadium IIIb/IV terecht, blijkt uit Nederlandse overlevingsdata ( $60\% * 47\% = 28,2\%$ ).<sup>6,7</sup>

Uit data van IKNL blijkt dat ongeveer 35% van de patiënten een niet-plaveiselcelcarcinoom (meer specifiek adenocarcinoom) heeft en bij ongeveer 23% van de patiënten er sprake is van plaveiselcelcarcinoom.<sup>4</sup> De beroepsgroep heeft eerder aangegeven dat het aantal patiënten met niet-plaveiselcelcarcinoom kan worden gebaseerd op patiënten met een adenocarcinoom.<sup>8</sup>

#### 2.1.1 *Niet-plaveiselcel NSCLC*

De fabrikant gaat ervan uit dat ongeveer 60% van de patiënten met stadium IIIb/IV NSCLC een behandeling in de eerste lijn ontvangt. De overige patiënten zijn geïnccludeerd in klinische studies of zien af van een behandeling. Indien patiënten een ALK-herschikking of EGFT mutatie hebben zullen deze conform de NVALT richtlijn behandeld worden met doelgerichte therapie.<sup>1</sup> Uit niet gepubliceerde data komt naar voren dat 5% van de patiënten een ALK-herschikking heeft en 12,4% van de patiënten een EGFR-mutatie. Daarnaast komen alleen patiënten met een PD-L1 expressie van boven de 50% volgens het advies van de NVALT in aanmerking voor eerstelijnsbehandeling met pembrolizumab.<sup>1</sup> Dit is het geval bij 30% van de patiënten.<sup>9</sup> Indien patiënten als eerstelijnsbehandeling pembrolizumab hebben gehad komen ze niet meer in aanmerking voor atezolizumab. Hierdoor zal 52,4% van alle patiënten met niet-plaveiselcel NSCLC als eerstelijnsbehandeling chemotherapie krijgen (100%-30%-12,4%-5%). Volgens de fabrikant kunnen ALK inhibitors meerdere keren worden gebruikt bij de patiënten met een ALK-herschikking waardoor deze patiënten waarschijnlijk niet zullen worden behandeld met immuuntherapie. Mogelijk zullen patiënten met een EGFR-mutatie na hun initiële behandeling daarna nog wel chemotherapie ontvangen met daarop volgend immuuntherapie. De fabrikant neemt aan dat 50% van de patiënten met een EGFR-mutatie een vervolgbehandeling krijgt waarvan de helft met chemotherapie en de andere helft met doelgerichte therapie. Verder wordt aangenomen dat 50% van deze patiënten een derdelijns behandeling zal krijgen waarvan uiteindelijk maar 5% behandeld zal worden met atezolizumab.

#### 2.1.2 *Plaveiselcel NSCLC*

De fabrikant gaat ervan uit dat ongeveer 60% van de patiënten met stadium IIIb/IV NSCLC een behandeling in de eerste lijn ontvangt. De overige patiënten zijn

geïnccludeerd in klinische studies of zien af van een behandeling. Alleen patiënten met een PD-L1 expressie van boven de 50% komen volgens het advies van de NVALT in aanmerking voor eerstelijnsbehandeling met pembrolizumab.<sup>1</sup> De resultaten van de klinische studie KEYNOTE-024 laten zien dat 30% van de gescreende patiënten een PD-L1 expressie van 50% of meer hadden.<sup>9</sup> Deze patiënten komen daarna niet meer in aanmerking voor tweedelijns behandeling met atezolizumab. De resterende 70% van de patiënten met stadium IIIb/IV plaveiselcelcarcinoom zal worden behandeld met chemotherapie.

Niet alle patiënten met NSCLC (niet-plaveiselcel of plaveiselcel) zullen een vervolgbehandeling in de tweede lijn ontvangen. Een deel van de patiënten zal al zijn overleden of wenst geen verdere behandeling te ontvangen. Daarom is er de aanname gedaan dat 50% van de patiënten die als eerstelijns behandeling chemotherapie hebben gekregen een tweedelijnsbehandeling zal ontvangen.

De fabrikant doet de aanname dat 20% van patiënten die in aanmerking komt voor immuuntherapie in 2018 zal worden behandeld met atezolizumab en in 2019 en 2020 zal dit percentage gestegen zijn naar 30%.

**Tabel 1: Geschatte aantal patiënten met van gemetastaseerde niet-kleincellige longkanker na eerdere behandeling met chemotherapie dat jaarlijks (2018-2020) in aanmerking komt voor behandeling met atezolizumab**

	2018 -2020		
Aantal nieuwe longkankerpatiënten (jaarlijks)	12.168		
Waarvan aantal patiënten met NSCLC	9.289		
Patiënten met NSCLC dat zich jaarlijks presenteert met stadium IIIb/IV (81%=53% +60%*47%)	7.524		
<i>Niet-plaveiselcel NSCLC</i>			
Aantal patiënten met niet-plaveiselcelcarcinoom (35%)	2.633		
Patiënten die eerstelijnsbehandeling ontvangen (60%)	1.580		
Waarvan patiënten die als eerstelijnsbehandeling chemotherapie krijgen (52,6%)	831		
Waarvan patiënten een tweedelijnsbehandeling met immuuntherapie krijgen (50%)	416		
Patiënten met EGFR-mutatie die als derdelijns behandeling atezolizumab krijgen (n=1)	1		
<i>Plaveiselcel NSCLC</i>			
Aantal patiënten met plaveiselcelcarcinoom (23%)	1.731		
Patiënten die eerstelijnsbehandeling ontvangen (60%)	1.038		
Waarvan patiënten die als eerstelijnsbehandeling chemotherapie krijgen (70%)	727		
Waarvan patiënten een tweedelijnsbehandeling met immuuntherapie krijgen (50%)	363		
<b>Totale aantal patiënten (niet-plaveiselcel en plaveiselcel) dat jaarlijks voor atezolizumab in aanmerking komt</b>	<b>780 (=416+1+363)</b>		
<b>Marktpenetratie (2018, 2019, 2020)</b>	<b>20%</b>	<b>30%</b>	<b>30%</b>
<b>Totale aantal patiënten (niet-plaveiselcel en plaveiselcel) dat jaarlijks met atezolizumab zal worden behandeld</b>	<b>156</b>	<b>234</b>	<b>234</b>

## 2.2

### Substitutie

Volgens de fabrikant kan nivolumab momenteel als de gebruikelijke behandeling worden beschouwd voor deze patiëntenpopulatie. De patiëntenpopulatie die in aanmerking komt voor atezolizumab komt ook in aanmerking voor behandeling met

nivolumab. Indien er sprake is van een PD-L1 expressie van  $\geq 1\%$  komen deze patiënten ook in aanmerking voor behandeling met pembrolizumab. Door deze indicatie van pembrolizumab kan atezolizumab bij een grotere groep patiënten worden toegepast. In de budget impact analyse zal er daarom worden gerekend met volledige substitutie van beide middelen, nivolumab en pembrolizumab, door atezolizumab. In de praktijk zal er echter geen sprake zijn van volledige substitutie met een enkel geneesmiddel, hierdoor zal de daadwerkelijke budget impact tussen de berekening van de volledige substitutie van beide middelen inzitten. Bij de berekening van de substitutie zal er ook in een extra scenario rekening worden gehouden met de toedieningskosten van de middelen.

### 2.3 **Kosten per patiënt per jaar**

De apotheekinkoopprijs van atezolizumab van 1200 mg is €4.145 per flacon. Atezolizumab wordt gegeven in een vaste dosering van 1 flacon per toediening in een cyclus van 21 dagen of drie weken. Atezolizumab kan worden toegediend tot verlies van klinisch voordeel of onaanvaardbare toxiciteit.<sup>10</sup> In de klinische studie OAK was de mediane behandelduur 3,4 maanden<sup>11</sup>, maar in de budget impact analyse gaat de voorkeur uit naar het gebruik van de gemiddelde behandelduur.<sup>11</sup> Tijdens de primaire data-analyse in juli 2016 was de gemiddelde behandelduur 7,6 maanden, maar toen werden er volgens de fabrikant nog patiënten behandeld.<sup>12</sup> Deze behandelduur komt overeen met de 7,4 maanden die werd aangegeven in de beoordeling van pembrolizumab.<sup>13</sup> Bij een behandelduur van 7,6 maanden (33 weken) en een toediening van elke 3 weken zal atezolizumab gemiddeld 11 keer worden toegediend.

De apotheekinkoopprijs van 1 flacon nivolumab met 4 ml concentraat voor infusievloeistof (10 mg/ml) is €414,40 en van een 1 flacon nivolumab met 10 ml concentraat voor infusievloeistof (10 mg/ml) is €1.036.<sup>14</sup> Nivolumab wordt als intraveneuze infusie gegeven in een dosering van 3 mg per kilogram lichaamsgewicht om de 14 dagen of twee weken. Nivolumab kan worden toegediend tot verlies van klinisch voordeel of onaanvaardbare toxiciteit.<sup>15</sup> In tabel 2 is te zien dat de gemiddelde dosering per toediening 235 mg is. Hierdoor zal er gemiddeld bij elke toediening sprake zal zijn van spillage, omdat niet de gehele flacons worden opgemaakt.

De apotheekinkoopprijs van 1 flacon pembrolizumab met 50 mg infusiepoeder is €1.583 en voor 1 flacon met 4 ml voor infusievloeistof (25 mg/ml) is €3.166. Pembrolizumab wordt als intraveneuze infusie gegeven in het geval van een tweedelijns behandeling een dosering van 2 mg per kilogram lichaamsgewicht om de 21 dagen of drie weken. Indien pembrolizumab wordt gegeven als eerstelijns behandeling dan wordt er gebruik gemaakt van een vaste dosering. Pembrolizumab wordt toegediend tot ziekteprogressie of onaanvaardbare toxiciteit en in sommige gevallen ook na ziekteprogressie.<sup>2,13</sup> In tabel 2 is te zien dat de gemiddelde dosering per toediening 157 mg is. Hierdoor zal er gemiddeld bij elke toediening sprake zal zijn van spillage, omdat niet de gehele flacons worden opgemaakt.

Voor zowel nivolumab als pembrolizumab wordt uitgegaan van het gemiddelde lichaamsgewicht in Nederland. Het gemiddelde gewicht van een volwassen man is 84 kg en van een volwassen vrouw 70 kg. Deze gegevens zijn ook gebruik in eerdere beoordelingen van het Zorginstituut.<sup>8,13</sup> Daarnaast blijkt uit dezelfde eerdere beoordelingen dat 59% van de patiënten met NSCLC van het mannelijk geslacht is.

Daarnaast wordt er voor alle drie de behandelingen uitgegaan van een therapietrouw van 100%.

**Tabel 2: Kosten per patiënt voor toepassing van atezolizumab, nivolumab en pembrolizumab bij gemetastaseerde niet-kleincellige longkanker na eerdere behandeling met chemotherapie**

	<b>atezolizumab</b>	<b>nivolumab</b>	<b>pembrolizumab</b>
Dosering per toediening*	1200 mg	3 mg/kg	2 mg/kg
Interval tussen toedieningen	21 dagen	14 dagen	21 dagen
Prijs grote flacons (inhoud)	€4.145	€1.036 (100 mg)	€3.166 (100 mg)
Prijs kleine flacons (inhoud)	-	€414,40 (40 mg)	€1.583 (50 mg)
Behandelduur/aantal behandelingen	11	17	11
Benodigde hoeveelheid per toediening	1200 mg	Man 252 mg Vrouw 210 mg	Man 168 mg Vrouw 140 mg
Gewogen gemiddelde hoeveelheid (59% man)	-	235 mg	157 mg
Totale kosten per toediening <sup>a</sup>	€4.145	€2.486,40	€6.332
<b>Totale kosten per kuur</b>	<b>€45.595</b>	<b>€42.268,80</b>	<b>€69.652</b>

\* gebaseerd op de DDD van de WHO

<sup>a</sup> Hierbij wordt er uitgegaan van het gebruik van de gehele flacon, dus inclusief spillage

Volgens de fabrikant zullen er door behandeling met atezolizumab besparingen buiten de geneesmiddelenkosten optreden. Nivolumab heeft een hogere toedieningsfrequentie (elke 2 weken in plaats van elke 3 weken), hetgeen besparingen omtrent de toedieningskosten oplevert (€369 per toediening).<sup>13</sup> Daarnaast geeft de fabrikant nog een besparing op de reiskosten aan vanwege het lager aantal toedieningen van atezolizumab. Ten opzichte van pembrolizumab zijn er besparingen als gevolg van de test van de mate van PD-L1 expressie die nodig is bij behandeling met pembrolizumab. De kosten van deze test bedragen €110 volgens een eerdere schatting.<sup>13</sup>

## 2.4

### Aannames

De berekeningen zijn gebaseerd op de volgende aannames:

- Alle patiënten met een ALK-herschikking, EGFR-mutatie of PD-L1 expressie worden geïdentificeerd voorafgaand aan de behandeling
- Therapietrouw van 100% bij alle drie de behandelingen
- Het gemiddeld gewicht van een mannelijke patiënt is 84 kg en voor een vrouwelijke patiënt 70 kg. Van de patiënten met NSCLC is 59% man.
- De gemiddelde behandelduur is voor alle drie de middelen even lang en is 7,6 maanden of 11 behandelingen met atezolizumab en pembrolizumab en 17 behandelingen met nivolumab.
- Bij het berekenen van de behandelkosten per patiënt wordt uitgegaan van gebruik van de hele flacons. Spillage wordt meegenomen.
- De marktpenetratie van atezolizumab in het eerste jaar is 20% en in het tweede en derde jaar is het 30%.
- De toedieningskosten zijn €369 per toediening, andere kosten buiten de geneesmiddelenkosten worden niet meegenomen.

### 3 Budget impact analyse

#### 3.1 Budget impact: alleen geneesmiddelkosten

In Tabellen 3a en 3b staat een overzicht van de totale budget impact wanneer atezolizumab aan het bestaande behandelarsenaal wordt toegevoegd bij de indicatie van gemetastaseerde niet-kleincellige longkanker na eerdere behandeling met chemotherapie. In tabel 3a is de vergelijkende behandeling nivolumab en in tabel 3b ten opzichte van pembrolizumab

In deze tabellen zijn alleen de geneesmiddelkosten meegenomen, mogelijke extra kosten of besparingen ten laste van het bredere gezondheidsbudget zijn hierbij buiten beschouwing gelaten.

**Tabel 3a: Raming van de totale kosten van de toevoeging van atezolizumab aan het behandelarsenaal voor gemetastaseerde niet-kleincellige longkanker na eerdere behandeling met chemotherapie – ten opzichte van nivolumab**

Jaar	Markt-penetratie	Aantal patiënten	Totale kosten/jaar atezolizumab	Totale kosten/jaar nivolumab	Totale kosten/jaar inclusief substitutie
2018	20%	156	€7.112.820	€6.593.933	€521.887
2019	30%	234	€10.669.230	€9.890.899	€778.331
2020	30%	234	€10.669.230	€9.890.899	€778.331

**Tabel 3b: Raming van de totale kosten van de toevoeging van atezolizumab aan het behandelarsenaal voor gemetastaseerde niet-kleincellige longkanker na eerdere behandeling met chemotherapie – ten opzichte van pembrolizumab**

Jaar	Markt-penetratie	Aantal patiënten	Totale kosten/jaar atezolizumab	Totale kosten/jaar pembrolizumab	Totale kosten/jaar inclusief substitutie
2018	20%	156	€7.112.820	€10.865.712	-€3.752.892
2019	30%	234	€10.669.230	€16.298.568	-€5.629.338
2020	30%	234	€10.669.230	€16.298.568	-€5.629.338

#### 3.2 Budget impact: breder perspectief

In Tabel 4 staat een overzicht van de totale budget impact wanneer atezolizumab aan het bestaande behandelarsenaal wordt toegevoegd bij de indicatie van gemetastaseerde niet-kleincellige longkanker na eerdere behandeling met chemotherapie. In deze tabel worden de toedieningskosten meegenomen van de immuuntherapie. Aangezien er alleen een verschil is in de toedieningsfrequentie tussen atezolizumab en nivolumab, wordt er alleen voor deze vergelijking naar het breder perspectief gekeken.

**Tabel 4: Raming van de totale kosten van de toevoeging van atezolizumab aan het behandelarsenaal voor gemetastaseerde niet-kleincellige longkanker na eerdere behandeling met chemotherapie – inclusief meenemen toedieningskosten**

<b>Jaar</b>	<b>Markt- penetratie</b>	<b>Aantal patiënten</b>	<b>Totale kosten/jaar atezolizumab</b>	<b>Totale kosten/jaar nivolumab</b>	<b>Totale kosten/jaar inclusief substitutie</b>
2018	20%	156	€7.746.024	€7.572.521	€173.503
2019	30%	234	€11.619.036	€11.358.781	€260.255
2020	30%	234	€11.619.036	€11.358.781	€260.255

## 4 Conclusie

Toepassing van atezolizumab (Tecentriq®) bij de behandeling van gemetastaseerde niet-kleincellige longkanker na eerdere behandeling met chemotherapie zal gepaard gaan met meerkosten die geraamd worden op €0,78 miljoen per jaar ten opzichte van nivolumab en besparingen van €5,6 miljoen per jaar ten opzichte van pembrolizumab. In het geval de toedieningskosten worden meegenomen in de budget impact analyse zijn de meerkosten van atezolizumab ten opzichte van nivolumab €0,26 miljoen.

*De inhoudelijke bespreking is afgerond in de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) vergadering van 30 oktober 2017.*





## 5 Referenties

- <sup>1</sup> Nederlandse Vereniging van Artsen voor Longziekten en Tuberculose (NVALT). NVALT-advies voor immunotherapie bij NSCLC. Medische Oncologie, vol. 20, nr. 3, p. 43, 2017.
- <sup>2</sup> Summary of product characteristics pembrolizumab (Keytruda). 2017
- <sup>3</sup> Werkgroep longtumoren. Landelijke richtlijn versie 2.3. Beschikbaar: [www.oncoline.nl](http://www.oncoline.nl). 2015.
- <sup>4</sup> IKNL. [www.cijfersoverkanker.nl](http://www.cijfersoverkanker.nl). 2016. [Online]. Beschikbaar via: [www.cijfersoverkanker.nl](http://www.cijfersoverkanker.nl). [Geopend Maart 2017].
- <sup>5</sup> IKNL; 2014. [cijfersoverkanker.nl](http://cijfersoverkanker.nl) geraadpleegd augustus 2016.
- <sup>6</sup> 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](http://www.nvmo.org/adviezen_commissie_bom.htm)
- <sup>7</sup> Integraal Kankercentrum Nederland. Kankerzorg in beeld, longkanker. Geraadpleegd augustus 2016 via [www.iknl.nl](http://www.iknl.nl)
- <sup>8</sup> Zorginstituut Nederland. Budget Impact Analyse voor nivolumab (Opdivo) bij de behandeling van plaveiselcel NSCLC, November 2015.
- <sup>9</sup> Reck M. et al., Pembrolizumab versus chemotherapy for PD-L1-positive non-small-cell lung cancer, New England Journal of Medicine 2016, vol. 375, nr. 19, pp. 1823-1833
- <sup>10</sup> Summary of product characteristics atezolizumab (Tecentriq). Draft versie, 2017.
- <sup>11</sup> Rittmeyer A. et al. Atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (OAK): a phase 3, open-label, multicentre randomised controlled trial, The Lancet 2016, vol. 389, pp. 255-265
- <sup>12</sup> Roche Nederland. Farmacotherapeutisch dossier atezolizumab bij NSCLC. 2017
- <sup>13</sup> Zorginstituut Nederland. Budget Impact Analyse voor pembrolizumab (Keytruda) bij de behandeling van gevorderd NSCLC met PD-L1 expressie. November 2016.
- <sup>14</sup> Z-Index. G standaard juli. 2017.
- <sup>15</sup> Summary of product characteristics nivolumab (Opdivo). 2017.