Zorginstituut Nederland

> Retouradres Postbus 320, 1110 AH Diemen

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

2023001872

Zorginstituut Nederland
Ontwikkeling, Wetenschap & Internationale Zaken

Willem Dudokhof 1
1112 ZA 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)6 224 443 51

Datum 30 januari 2023
Betreft Advies PD-(L)1-remmers voor de behandeling van kanker

Onze referentie
2023001872

Geachte heer Kuipers,

U hebt Zorginstituut Nederland in uw brief van 21 april 2022 gevraagd om te adviseren over PD-(L)1-remmers. De aanleiding van uw vraag is het aflopen van de bestaande financiële arrangementen voor deze middelen. Specifiek is de strekking van uw adviesvraag gericht op aanvullende informatie om het wel of niet voortzetten van deze arrangementen te motiveren. U vraagt daarbij om informatie over de onderlinge uitwisselbaarheid van de PD-(L)1-remmers en de marktontwikkelingen die van belang zijn om inzicht te krijgen in de inzet, de plaatsbepaling van de huidige en toekomstige middelen en eventuele budgettaire gevolgen.

Achtergrond en context
PD-(L)1-remmers zijn een vorm van immunotherapie die wordt toegepast bij de behandeling van kanker. Op dit moment zijn er vanaf 2015 zes PD-(L)1-remmers beschikbaar gekomen. Deze zijn opgenomen geweest in de 'sluis' voor dure geneesmiddelen en er is voor deze middelen een financieel arrangement afgesloten. Inmiddels worden deze middelen alleen of in combinaties bij meer dan 20 verschillende vormen van kanker gebruikt. Het Zorginstituut heeft in het verleden beoordelingen uitgevoerd van indicaties van de beschikbare PD-(L)1-remmers, voor zover deze in de sluis zijn geplaatst. Andere indicaties waarvoor deze middelen beschikbaar zijn, zijn gezamenlijk door zorgverzekeraars beoordeeld. We verwachten niet dat de effectiviteit van deze middelen, op basis van de recentste inzichten een ander beeld van de effectiviteit zullen tonen. We hebben daarom als onderdeel van dit advies geen individuele (her)beoordelingen uitgevoerd over de (kosten)effectiviteit, maar hebben ons gericht op de vragen die zijn gesteld over de onderlinge uitwisselbaarheid. Het advies in deze brief is besproken in de Adviescommissie Pakket van het Zorginstituut op 13 januari 2023.

Huidige inzet
Het aantal behandelde patiënten en de macrokosten voor de inzet van deze middelen is groot: in 2021 ging het om ruim 11.000 patiënten en een budgetimpact van €387 miljoen op basis van de gedeclareerde kosten (de daadwerkelijke kosten zijn niet bekend omdat de onderhandelde prijzen geheim zijn). Het gaat om 25 procent van de totale uitgaven aan oncologische

Zorginstituut Nederland
Ontwikkeling, Wetenschap & Internationale Zaken

Datum
30 januari 2023

Onze referentie
2023001872

geneesmiddelen en 13,5 procent van de totale uitgaven aan alle intramurale geneesmiddelen. De uitgaven zijn het grootst bij longkanker en melanoom: in 2021 € 261 respectievelijk €62 miljoen. In 2021 werd €250 miljoen uitgegeven aan één PD1-remmer: pembrolizumab. Over de periode 2017-2021 is in totaal ruim voor €1,2 miljard voor deze middelen gedeclareerd.

Toekomstige ontwikkelingen
Op basis van informatie uit de Horizonscan Geneesmiddelen is onze verwachting dat de uitgaven in de toekomst nog sterk zullen stijgen. Dit komt vooral doordat deze middelen bij steeds meer indicaties ook in een vroeger stadium kunnen worden ingezet. Daarnaast zullen er ook meer indicaties en middelen worden geregistreerd. Het patent van nivolumab loopt pas af in 2028 en dat van pembrolizumab in 2030, dus biosimilars voor deze middelen worden niet voor deze tijd verwacht.

Door de vroegere inzet alleen schatten wij dat de kosten kunnen stijgen met €548 miljoen per jaar. Er zal in enige mate sprake zijn van substitutie vanuit de gemetastaseerde setting, maar het potentieel aantal te behandelen patiënten zal naar verwachting door deze uitbreidingen (sterk) toenemen.

De inschatting voor overige indicatie-uitbreidingen en verdere marktpenetratie bij al geregistreerde indicaties is potentieel €216 miljoen per jaar. Deze bedragen zijn exclusief de kosten voor de inzet van andere middelen die in combinatie met PD-(L)1-remmers kunnen worden gegeven en toedieningskosten. Dit betekent dat de PD-(L)1-remmers in de toekomst naar verwachting een nog groter deel van de uitgaven aan intramurale geneesmiddelen zullen beslaan.

Onderlinge uitwisselbaarheid
Het Zorginstituut heeft door middel van literatuuronderzoek onderzocht of de PD-(L)1-remmers voor de indicaties met de grootste omvang, te weten longkanker en melanoom, onderling uitwisselbaar zijn.

Er is slechts voor een beperkt deel overlap in de geregistreerde indicaties van de verschillende PD-(L)1-remmers. Meestal zijn slechts een deel van de middelen voor een bepaalde indicatie beschikbaar. Daarbij zijn er ook verschillende combinaties van middelen, wat leidt tot een ander effectiviteits- en bijwerkingenprofiel. Daar waar de geregistreerde indicaties wel overlappen, voornamelijk bij toepassing als monotherapie, is voor geen van de PD-(L)1-remmers onderling een meerwaarde in effectiviteit of veiligheid aangetoond. Volgens de beroepsgroepen zijn er in de praktijk veelal praktische overwegingen (bijvoorbeeld toedieningsfrequentie, ervaring in een ziekenhuis met een bepaald middel en keuze voor een biomarker) die in deze gevallen de keuze voor een bepaalde PD-(L)1-remmer bepalen.

We concluderen dat de omvang van de patiëntenpopulatie waarbij we kunnen vaststellen dat er sprake is van uitwisselbaarheid relatief beperkt is. Voor zover er al gekomen kan worden tot een uitspraak over onderlinge uitwisselbaarheid, zal deze door de verwachte marktontwikkelingen al snel achterhaald zijn.

Gepast gebruik
De beroepsgroepen nemen verschillende initiatieven om gepast gebruik te bevorderen. Deze omvatten adviezen voor doelmatiger doseren of onderzoek of,

Zorginstituut Nederland
Ontwikkeling, Wetenschap & Internationale Zaken

Datum
30 januari 2023

Onze referentie
2023001872

bij gelijkblijvende effectiviteit, eerder gestopt kan worden met de behandeling. Deze initiatieven kunnen bijdragen aan minder lange blootstelling van patiënten aan de middelen (met potentieel minder toxiciteit) en aanzienlijk lagere kosten.

Conclusie
Op grond van bovenstaande concludeert het Zorginstituut dat onderlinge uitwisselbaarheid op dit moment te weinig handvatten biedt voor een eventuele prijsonderhandeling of voor de inzet op een preferent middel. Dit betekent ook dat er voor het decentraal beleggen van een eventuele prijsonderhandeling er te weinig concurrentie is, omdat de uitwisselbaarheid slechts voor een beperkte patiëntenpopulatie potentieel aanwezig is.

Desalniettemin zijn, gezien de huidige uitgaven en verwachte stijging van de macrokosten door de uitbreiding naar eerdere behandellijnen en de uitbreiding met een groot aantal geregistreerde indicaties en middelen, prijsonderhandelingen na het aflopen van het bestaande prijsarrangement van de PD-(L)1-remmers nog steeds gerechtvaardigd. Door de hoge kosten en verwachte grote stijging daarvan kan immers verdringing van andere zorg optreden, waarbij de belangen van patiënten met andere aandoeningen, die ook graag willen dat hun behandeling wordt vergoed, worden geschaad. Ook kan de betaalbaarheid van de zorg en het verzekerde pakket in het geding komen.

Omdat er, daar waar indicaties overlappen, geen meerwaarde is aangetoond op het gebied van effectiviteit tussen de verschillende middelen, is dit geen rechtvaardiging voor prijsdifferentiatie tussen de middelen. Daar waar de indicaties niet overlappen is eveneens prijsonderhandeling aangewezen om kosteneffectieve inzet te garanderen. Daarbij zijn de ontwikkelkosten voor de middelen met de grootste omzet door de fabrikanten waarschijnlijk terugverdiend. Daarom is een grotere prijskorting dan die in het verleden is overeengekomen gerechtvaardigd.

Verder benadrukt het Zorginstituut het belang van doelmatige inzet van deze middelen. De initiatieven die de oncologen en apothekers op het gebied van doelmatigheidsinitiatieven ontplooien (zoals hybride doseren), kunnen leiden tot een aanzienlijke kostenbesparing en bijdragen aan passende zorg. Ook studies naar het verkorten van de duur van de behandeling, of studies die bijdragen aan een betere selectie van patiënten die baat kunnen hebben bij de behandeling met PD-(L)1-remmers kunnen hieraan bijdragen. We constateren dat er onvoldoende prikkels zijn voor fabrikanten om dergelijk onderzoek te doen.

Advies
Met inachtneming van bovenstaande adviseert Zorginstituut Nederland, mede op basis van de aanbevelingen van de Adviescommissie Pakket van het Zorginstituut, u als volgt:

- Sluit per product een centraal onderhandeld financieel (vervolg)arrangement af
- Stimuleer gepast gebruik en faciliteer meer doelmatigheidsonderzoek door de beroepsgroep, alsmede de hierbij benodigde dataverzameling en implementatie

We adviseren u om het volgende mee te wegen bij het afsluiten van nieuwe financiële arrangementen:

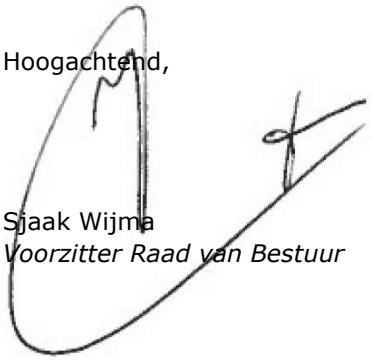
Zorginstituut Nederland
Ontwikkeling, Wetenschap & Internationale Zaken

Datum
30 januari 2023

Onze referentie
2023001872

- Daar waar de geregistreerde indicaties van de verschillende PD-(L)1-remmers overlappen, is geen duidelijke meerwaarde aangetoond van het ene middel ten opzichte van het andere middel en is er ook geen rechtvaardiging voor een onderscheid in prijs;
- Daar waar de indicaties niet overlappen, is eveneens prijsonderhandeling aangewezen, om kosteneffectieve inzet te garanderen;
- Doordat de ontwikkelkosten voor de middelen met de grootste omzet waarschijnlijk zijn terugverdiend en ook de ontwikkelkosten en het ontwikkelrisico voor indicatie-uitbreidingen kleiner zijn dan bij de introductie van deze middelen, is een grotere prijskorting dan die in het verleden is overeengekomen gerechtvaardigd;
- Bij de middelen met grote (verwachte) omzet is een prijs-volumeafspraak en/of een prijsplafond aangewezen als onderdeel van het financieel arrangement;
- Longkanker en melanoom vormen tezamen het grootste deel van de indicaties, de overige indicaties tezamen dragen op dit moment voor ongeveer 15% bij aan het macrobudget voor deze middelen;
- Veel PD-(L)1-remmers worden in combinatie met andere dure geneesmiddelen toegediend, wat tot een verdere kostenstijging kan leiden.

Hoogachtend,



Sjaak Wijma
Voorzitter Raad van Bestuur

Zorginstituut Nederland

Advies PD-(L)1-remmers voor de behandeling van kanker

Datum 30 januari 2023
Status Definitief

Colofon

Volgnummer	2022039856
Contact	infogbo@zinl.nl
Afdeling	Zorg
Team	Geneesmiddelen
Uitgebracht aan	De Minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport

Inhoud

Colofon—1

Samenvatting—5

1 Inleiding—7

2 Huidig behandellandschap—8
2.1 Overzicht inzet PD-(L)1-remmers—8
2.2 Huidige uitgaven PD-(L)1-remmers—9

3 Huidige inzet—12
3.1 Inzet PD-(L)1-remmers bij niet-kleincellig longcarcinoom—12
3.1.1 Eerstelijnsbehandeling gemetastaseerd NSCLC (stadium IV)—12
3.1.2 Tweedelijnsbehandeling gemetastaseerd NSCLC (stadium IV)—15
3.1.3 Behandeling stadium III NSCLC—17
3.2 Inzet PD-(L)1-remmers bij melanoom—17
3.2.1 Behandeling stadium IV melanoom—18
3.2.2 Behandeling stadium III melanoom—18

4 Onderlinge uitwisselbaarheid—21
4.1 Definitie onderlinge uitwisselbaarheid—21
4.2 Literatuuronderzoek uitwisselbaarheid—21
4.3 Stakeholderonderzoek—24

5 Marktontwikkelingen—28
5.1 Verwachte nieuwe PD-(L)1-remmers—28
5.2 Grote groei van registraties voor (neo)adjuvante setting—29
5.3 Overige indicaties—31
5.4 Marktontwikkelingen t.a.v. gepast gebruik van PD-(L)1-remmers—33
5.5 Conclusie marktontwikkelingen—34

6 Beschouwing—37
6.1 Analyse onderlinge uitwisselbaarheid—37
6.2 Analyse marktontwikkelingen—38
6.3 Stakeholderonderzoek—39
6.4 Conclusie—39
6.5 Advies—40

Bijlage 1 Overzicht geregistreerde indicaties PD-(L)1-remmers—41

Bijlage 2: Literatuuronderzoek—46

Bijlage 3: Marktontwikkelingen—61

Samenvatting

Op verzoek van het ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport (VWS) brengt Zorginstituut Nederland advies uit over geneesmiddelen in de klasse van PD-(L)1-remmers voor de behandeling van kanker. Van deze geneesmiddelen lopen de bestaande financiële arrangementen eind 2023 af. Het ministerie heeft aanvullende informatie nodig om een besluit over het wel of niet voortzetten van deze arrangementen te motiveren. Hiertoe heeft VWS het Zorginstituut gevraagd om te onderzoeken of deze geneesmiddelen onderling vervangbaar zijn, hoe het huidige behandellandschap eruitziet en welke marktontwikkelingen invloed hebben op de inzet en plaatsbepaling van deze geneesmiddelen en de consequenties daarvan voor de zorgkosten.

Voor deze inhoudelijke vergelijking met betrekking tot onderlinge uitwisselbaarheid richt het Zorginstituut zich op de indicatiegebieden niet-kleincellig longcarcinoom (NSCLC) en melanoom, omdat de uitgaven en patiëntenaantallen voor deze indicaties verreweg het grootst zijn. Het Zorginstituut concludeert dat onderlinge uitwisselbaarheid van PD-(L)1-remmers op dit moment te weinig handvatten biedt voor een eventuele prijsonderhandeling of voor de inzet op een preferent middel. Direct vergelijkende studies tussen de PD-(L)1-remmers, die therapeutische gelijkwaardigheid kunnen onderbouwen ontbreken. Verschil in opzet van de uitgevoerde klinische studies, bemoeilijken daarnaast conclusies over de uitwisselbaarheid op basis van een indirecte vergelijking. Daarnaast zijn deze middelen in verschillende combinatietherapieën onderzocht wat de onderlinge vergelijking van gunstige en ongunstige effecten verder bemoeilijkt.

Uit het literatuuronderzoek komt naar voren dat er geen duidelijke aanwijzingen zijn voor klinisch relevante verschillen in gunstige en ongunstige effecten tussen de verschillende PD-(L)1-remmers in monotherapie. De omvang van de patiëntenpopulatie waarbij we kunnen vaststellen dat er sprake is van uitwisselbaarheid is relatief beperkt. Voor zover er al gekomen kan worden tot een uitspraak over onderlinge uitwisselbaarheid zal deze door de verwachte marktontwikkelingen al snel achterhaald zijn.

Het Zorginstituut heeft in het verleden beoordelingen uitgevoerd van indicaties van de beschikbare PD-(L)1-remmers, voor zover deze in de sluis zijn geplaatst. Andere indicaties waarvoor deze middelen beschikbaar zijn, zijn gezamenlijk door zorgverzekeraars beoordeeld. We verwachten niet dat de effectiviteit van deze middelen, op basis van de recentste inzichten een ander beeld van de effectiviteit zullen tonen. We hebben daarom als onderdeel van dit advies geen individuele (her)beoordelingen uitgevoerd over de (kosten)effectiviteit, maar hebben ons gericht op de vragen die zijn gesteld over de onderlinge uitwisselbaarheid.

De toekomstige ontwikkelingen in het behandellandschap maken duidelijk dat het aantal patiënten dat behandeld zal gaan worden met PD-(L)1-remmers nog enorm kan gaan toenemen en daarmee de uitgaven voor de inzet van deze middelen sterk kunnen gaan stijgen. De keuzes die gemaakt worden over de inzet van deze middelen in eerdere lijnen van behandeling ((neo)adjuvant) zullen grote impact hebben. Het gaat hier potentieel om €548 miljoen. Nieuwe verwachte indicaties of indicaties die in het afgelopen jaar beschikbaar zijn gekomen en waarvoor op dit moment geen PD-(L)1-remmer vergoed wordt, leiden naar verwachting tot een kostenstijging van €187 miljoen. Toename van marktpenetratie bij niercelkanker

wordt geraamd op €29 miljoen.

Ook de beroepsgroep (NVMO) is van mening dat scherpe keuzes vanuit de politiek nodig zijn vanwege de hoge kosten. De discussie over deze keuzes moeten buiten de spreekkamer worden gehouden. De beroepsgroep pleit voor een brede maatschappelijke discussie.

We adviseren om voor de beschikbare PD-(L)1-remmers een nieuw centraal financieel arrangement af te sluiten. Door de hoge kosten en verwachte grote stijging daarvan kan immers verdringing van andere zorg optreden, waarbij de belangen van patiënten met andere aandoeningen, die ook graag willen dat hun behandeling wordt vergoed, worden geschaad. Ook kan de betaalbaarheid van de zorg en het verzekerde pakket in het geding komen.

Omdat er, daar waar indicaties overlappen, geen meerwaarde is aangetoond op het gebied van effectiviteit tussen de verschillende middelen, is dit geen rechtvaardiging voor prijsdifferentiatie tussen de middelen. Daar waar de indicaties niet overlappen is eveneens prijsonderhandeling aangewezen om kosteneffectieve inzet te garanderen. Daarbij zijn de ontwikkelkosten voor de middelen met de grootste omzet door de fabrikanten waarschijnlijk terugverdiend. Daarom is een grotere prijskorting dan die in het verleden is overeengekomen gerechtvaardigd.

Verder benadrukt het Zorginstituut het belang van doelmatige inzet van deze middelen. De initiatieven die de oncologen en apothekers op het gebied van doelmatigheidsinitiatieven ontplooien (zoals hybride doseren), kunnen leiden tot een aanzienlijke kostenbesparing en bijdragen aan passende zorg. Ook studies naar het verkorten van de duur van de behandeling, of studies die bijdragen aan een betere selectie van patiënten die baat kunnen hebben bij de behandeling met PD-(L)1-remmers, kunnen hieraan bijdragen. We constateren dat er onvoldoende prikkels zijn voor fabrikanten om dergelijk onderzoek te doen. We adviseren daarom tevens om gepast gebruik te stimuleren en meer doelmatigheidsonderzoek door de beroepsgroep te faciliteren, alsmede de hierbij benodigde dataverzameling en implementatie.

1 Inleiding

Het Zorginstituut doet in dit rapport verslag van het onderzoek dat is uitgevoerd in opdracht van VWS of, en in welke mate, verschillende PD-(L)1-remmers onderling uitwisselbaar zijn, hoe het huidige behandellandschap eruitziet en wat de toekomstige marktontwikkelingen kunnen zijn.[1] De aanleiding voor de vraag van VWS is dat de bestaande financiële arrangementen voor deze geneesmiddelen eind 2023 aflopen. Het ministerie heeft aanvullende informatie nodig om een besluit over het wel of niet voortzetten van de financiële arrangementen te motiveren en vraagt aan het Zorginstituut advies hierover.

Het Zorginstituut heeft in het verleden beoordelingen uitgevoerd van indicaties van de beschikbare PD-(L)1-remmers, voor zover deze in de sluis zijn geplaatst. Andere indicaties waarvoor deze middelen beschikbaar zijn, zijn gezamenlijk door zorgverzekeraars beoordeeld. We verwachten niet dat de effectiviteit van deze middelen, op basis van de recentste inzichten een ander beeld van de effectiviteit zullen tonen. We hebben daarom als onderdeel van dit advies geen individuele (her)beoordelingen uitgevoerd over de (kosten)effectiviteit, maar hebben ons gericht op de vragen die zijn gesteld over de onderlinge uitwisselbaarheid.

PD-(L)1 staat voor 'programmed death (ligand) 1'. PD-(L)1-remmers, ook wel checkpointremmers genoemd, zijn een vorm van immunotherapie bij de behandeling van kanker. Deze middelen zorgen ervoor het eigen afweersysteem kankercellen beter kan bestrijden. Dat gebeurt enerzijds door remming op het aangrijpingspunt PD-1 op lichaamseigen T-cellen of door remming op het aangrijpingspunt PD-L1 op kankercellen. PD-(L)1-remmers worden bij verschillende soorten kanker ingezet, bijvoorbeeld longkanker, melanoom, niercelcarcinoom, Hodgkin-lymfoom, urotheelcarcinoom, hoofd-halskanker en borstkanker.

Uit de klasse PD-(L)1-remmers zijn voor de volgende middelen financiële afspraken gemaakt: de PD-1-remmers nivolumab en pembrolizumab, en de PD-L1-remmers atezolizumab, avelumab en durvalumab. Voor de PD-1-remmer cemiplimab zijn prijsonderhandelingen zeer recent afgerond.

Om de onderlinge uitwisselbaarheid van de geneesmiddelen te kunnen beoordelen, wordt gekeken naar de verschillen en de overeenkomsten tussen de beschikbare middelen. Voor deze inhoudelijke vergelijking richt het Zorginstituut zich op de indicatiegebieden niet-kleincellig longcarcinoom (NSCLC) en melanoom, omdat de uitgaven en patiëntenaantallen voor deze indicaties verreweg het grootst zijn. Daarmee zijn deze twee indicaties van groot belang in een financieel arrangement.

In hoofdstuk 2 wordt een overzicht gegeven van de indicatiegebieden van de PD-(L)1-remmers waarvoor financiële afspraken zijn gemaakt en in hoofdstuk 3 de huidige inzet hiervan. In hoofdstuk 4 wordt de analyse beschreven die is uitgevoerd om de onderlinge uitwisselbaarheid van de PD-(L)1-remmers te onderzoeken. Hierbij wordt achtereenvolgens een beschrijving gegeven van de definitie die het Zorginstituut heeft gehanteerd, van het uitgevoerde literatuuronderzoek en van de inbreng van de stakeholders voorafgaande aan dit advies. In hoofdstuk 5 worden vervolgens de marktontwikkelingen geschetst. In hoofdstuk 6 volgt dan de beschouwing met aansluitend het advies.

[1] https://www.zorginstituutnederland.nl/binaries/zinl/documenten/brief/2022/04/21/adviesverzoek-vws-pdl1-remmers/Brief+van+minister+VWS+met+adviesverzoek+PD%28L%291-remmers.pdf

2 Huidig behandellandschap

2.1 Overzicht inzet PD-(L)1-remmers

De PD-(L)1-remmers worden bij verschillende soorten kankers ingezet. In tabel 1 is een overzicht van de indicatiegebieden opgenomen waarvoor de PD-1-remmers cemiplimab, nivolumab en pembrolizumab, en de PD-L1-remmers atezolizumab, avelumab en durvalumab zijn geregistreerd. Deze middelen worden, afhankelijk van de indicatie, daarbij ingezet als mono- en/of combinatietherapie, en in adjuvante of meer gevorderde stadia van de ziekte. Een meer gedetailleerde omschrijving van de geregistreerde indicaties is opgenomen in bijlage 1.

Tabel 1: Overzicht indicatiegebieden waarvoor PD-(L)1-remmers zijn geregistreerd*

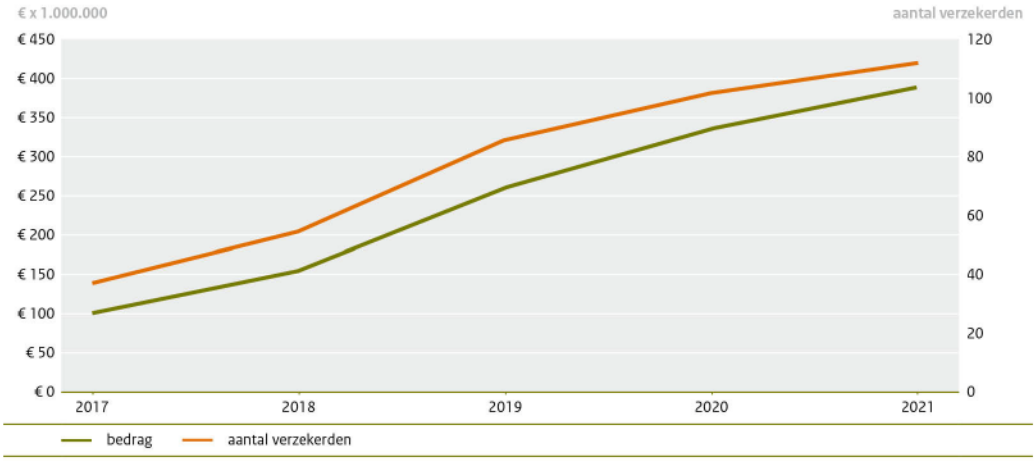
Stofnaam Merknaam Fabrikant (jaartal van in de handel zijn)	Indicatiegebieden**
nivolumab Opdivo® BMS (2015) PD-1-remmer	-melanoom -niet-kleincellig longcarcinoom -maligne pleuraal mesothelioom -niercelcarcinoom -klassiek Hodgkin-lymfoom -plaveiselcelcarcinoom van het hoofd-/halsgebied -urotheelcarcinoom -mismatch-repair-deficiënt (dMMR) of microsatellietinstabiliteit-hoog (MSI-H) colorectaalcarcinoom -oesofageaal plaveicelcelcarcinoom -carcinoom van de oesofagus of gastro-oesofageale overgang -adenocarcinoom van de maag, gastro-oesofagele overgang of oesofagus Off-label: tumoragnostisch bij gevorderde solide tumoren met deficiëntie in in dMMR of MSI
pembrolizumab Keytruda® MSD (2015) PD-1-remmer	-hoge MSI-H of dMMR tumoren: colorectaal- en niet colorectaalcarcinoom -endometriumcarcinoom -hodgkin-lymfoom -hoofd-halsplaveiselcelcarcinoom -melanoom -niercelcarcinoom -niet-kleincellig longcarcinoom -oesofaguscarcinoom -triple-negatieve borstkanker -urotheelcarcinoom -cervixcarcinoom
atezolizumab Tecentriq® Roche (2017) PD-L1-remmer	-urotheelcarcinoom -niet-kleincellig longcarcinoom -extensive-stage kleincellig longcarcinoom -triple-negatieve borstkanker -hepatocellulair carcinoom
avelumab Bavencio® Pfizer/Merck (2017) PD-L1-remmer	-merkelcelcarcinoom -urotheelcelcarcinoom -niercelcarcinoom
durvalumab Imfinzi® AstraZeneca (2018) PD-L1-remmer	-niet-kleincellig longcarcinoom -extensive stage niet-kleincellig longcarcinoom
cemiplimab Libtayo® Sanofi / Genzyme (2019) PD-1-remmer	-cutaan plaveiselcelcarcinoom -basaalcelcarcinoom -niet-kleincellig longcarcinoom

* *Bron: Farmacotherapeutisch Kompas, SmPC's*

** *het indicatiegebied kan nader omschreven zijn. Zie bijlage 1 voor de complete indicatie-omschrijvingen*

2.2 Huidige uitgaven PD-(L)1-remmers

Het aantal gebruikers van PD-(L)1-remmers is van 2017 tot en met 2021 toegenomen van 3.710 naar 11.200. Dit ging gepaard met een stijging van de uitgaven aan deze middelen van ca. 107 miljoen euro naar ca. €388 miljoen (figuur 1 en tabel 2). Het ging in 2021 om 25% van de totale uitgaven aan oncologische geneesmiddelen en 13,5% van de totale uitgaven aan alle intramurale geneesmiddelen. Hierbij is uitgegaan van de lijstprijzen, omdat de kortingspercentages die met de prijsafspraken door VWS zijn bereikt niet openbaar zijn.



Figuur 1: Gedeclareerde kosten en aantal verzekerden 2017-2021. Bron: declaratiedata dure geneesmiddelen van zorgverzekeraars (verkregen via Vektis, geactualiseerd november 2022)

Tabel 2: Overzicht bedragen en aantal verzekerden 2017-2021

Jaartal	Bedrag (x miljoen)	Aantal verzekerden (x100)
2017	€ 107,4	37,1
2018	€ 156,4	54,3
2019	€ 263,7	85,4
2020	€ 332,8	101,5
2021	€ 387,7	112,0

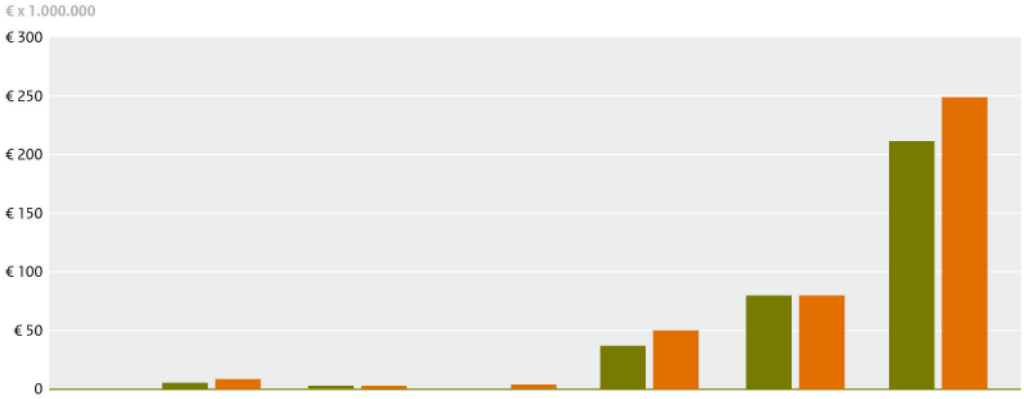
Uitgesplitst naar indicatiegebied worden de PD-(L)1-remmers vooral toegepast bij de indicatiegebieden melanoom en long. In 2021 was van de ca. €388 miljoen die werd uitgegeven aan de PD-(L)1-remmers ca. €63 bestemd voor melanoom en ca. €262 miljoen voor longcarcinoom (tabel 3). De uitgaven en patiëntenaantallen voor deze indicatiegebieden, specifiek niet-kleincellig longcarcinoom en melanoom, zijn daarmee verreweg het grootst (>80%). Daarmee zijn deze twee indicaties van groot belang in relatie tot de financiële arrangementen.

Tabel 3: Overzicht bedragen en verzekerden per indicatiegebied

	bedrag (miljoen)	n_verz (x100)	bedrag (miljoen)	n_verz (x100)	bedrag (miljoen)	n_verz (x100)
	2019		2020		2021	
Huid (incl. melanoom)	€ 53,0	19,5	€ 60,1	22,4	€ 62,7	22,2
Long	€ 175,1	52,8	€ 226,6	63,2	€ 261,7	69,8
Nier	€ 16,8	7,2	€ 20,8	7,9	€ 23,4	8,4
Overig	€ 3,4	1,4	€ 6,8	2,8	€ 19,1	6,2
Urotheel	€ 15,4	4,6	€ 18,4	5,2	€ 20,9	5,4

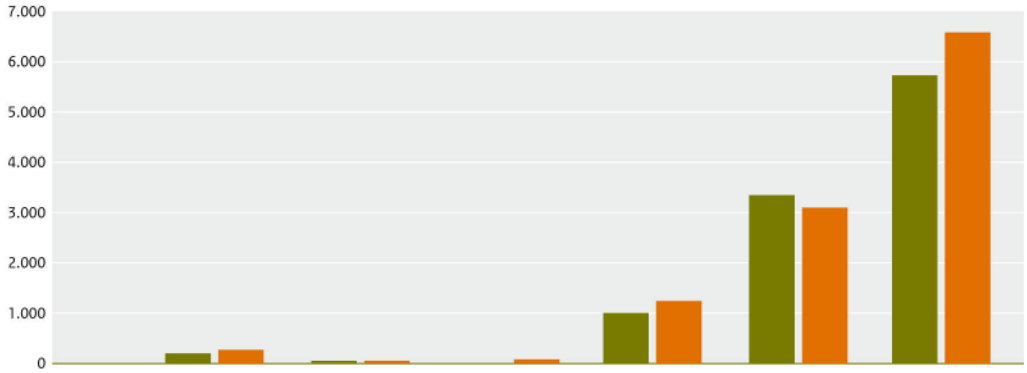
Bron: declaratiedata dure geneesmiddelen van zorgverzekeraars (verkregen via Vektis, geactualiseerd oktober 2022)

Van de beschikbare PD-(L)1-remmers worden pembrolizumab, nivolumab en durvalumab bij de meeste patiënten toegepast. De omzet van deze middelen is daarom ook het grootst (figuur 2a en 2b).



	ATEZOLIZUMAB (L01FF05)	AVELUMAB (L01FF04)	CEMIPLIMAB (L01FF06)	DURVALUMAB (L01FF03)	NIVOLUMAB (L01FF01)	PEMBROLIZUMAB (L01FF02)
2020	€ 5.295.746	€ 1.600.551	€ -	€ 36.606.841	€ 78.795.753	€ 210.485.422
2021	€ 7.636.486	€ 1.516.625	€ 2.419.310	€ 48.781.063	€ 78.923.984	€ 248.432.626

Figuur 2a: Totale omzet van de beschikbare PD-(L)1-remmers in 2020 en 2021. Bron: declaratiedata dure geneesmiddelen van zorgverzekeraars (verkregen via Vektis, geactualiseerd november 2022)



	ATEZOLIZUMAB (L01FF05)	AVELUMAB (L01FF04)	CEMIPLIMAB (L01FF06)	DURVALUMAB (L01FF03)	NIVOLUMAB (L01FF01)	PEMBROLIZUMAB (L01FF02)
2020	190	49	0	970	3.341	5.756
2021	268	52	63	1.233	3.107	6.604

Figuur 2b: Totaal aantal patiënten behandeld met de beschikbare PD-(L)1-remmers in 2020 en 2021. Bron: declaratiedata dure geneesmiddelen van zorgverzekeraars (verkregen via Vektis, geactualiseerd november 2022)

3 Huidige inzet

In paragraaf 3.1 en 3.2 beschrijven we het behandellandschap van de PD-(L)1-remmers bij niet-kleincellig longcarcinoom resp. melanoom aan de hand van de geregistreerde indicaties en de inzet in de praktijk aan de hand van declaratiedata. Deze twee indicaties zijn tezamen verantwoordelijk voor verreweg het grootste gedeelte van de inzet van PD-(L)1-remmers.

Hierbij zijn de afspraken op basis van de financiële arrangementen niet verwerkt, omdat deze niet openbaar zijn. In het geval van combinatiebehandelingen gaat het bij de kosten om uitsluitend de PD-(L)1-component. Evenmin zijn overige kosten, zoals toedieningskosten, meegenomen in deze bedragen. In paragraaf 3.4 worden de resultaten van het uitgevoerde literatuuronderzoek beschreven. In paragraaf 3.5 wordt een samenvatting gegeven van de visie van de stakeholders over de vraag van de uitwisselbaarheid van de PD-(L)1-remmers. Avelumab kent geen geregistreerde indicaties voor longkanker of melanoom en is daarom niet meegenomen in de analyse.

3.1 Inzet PD-(L)1-remmers bij niet-kleincellig longcarcinoom

Het longcarcinoom kan worden ingedeeld in het kleincellig en niet-kleincellig longcarcinoom, waarbij laatstgenoemde ongeveer 85% van alle nieuw gediagnosticeerde longkankers vormt. Het niet-kleincellige longcarcinoom ('non-small cell lung carcinoma', NSCLC), gedraagt zich doorgaans indolenter, metastaseert minder snel en heeft een betere 5-jaarsoverleving dan het kleincellig longcarcinoom. Het NSCLC kan worden ingedeeld in histologische subtypen, waarvan het adeno- en plaveiselcelcarcinoom de meest voorkomende zijn.

3.1.1 *Eerstelijnsbehandeling gemetastaseerd NSCLC (stadium IV)*

Voor de behandeling van NSCLC met PD-(L)1-remmers zijn in verschillende stadia van de ziekte meerdere opties beschikbaar.

<u>Monotherapie</u> (zie tabel 4)
Bij het gemetastaseerd NSCLC is, in de eerste lijn, monotherapie atezolizumab, cemiplimab of pembrolizumab een geregistreerde optie bij hoge PD-(L)1-expressie zonder genetische aberraties.

Tabel 4: Geregistreerde eerstelijnsbehandeling gemetastaseerd niet-kleincellig longcarcinoom – monotherapie

atezolizumab	cemiplimab*	pembrolizumab
• PDL-1 ≥50% OF ≥10% tumor infiltrerende immuuncellen	• PDL-1 ≥50%	• PDL-1 ≥50%
• geen EGFR of ALK	• geen EGFR, ALK, ROS-1 aberraties	• geen EGFR of ALK

** Cemiplimab is ook geregistreerd als eerstelijnsbehandeling bij lokaal gevorderde NSCLC bij patiënten die geen kandidaat zijn voor chemoradiatie.*

<u>Combinatietherapie</u> (zie tabel 5)
Bij het gemetastaseerd NSCLC in de eerste lijn wordt ook combinatietherapie toegepast. Bij lage PD-(L)1-expressie kunnen atezolizumab en pembrolizumab in verschillende combinaties worden gegeven: in geval van het *niet-*

plaveiselcelcarcinoom vormen de combinaties pembrolizumab met carboplatine en pemetrexed, alsmede atezolizumab met carboplatine, paclitaxel en bevacizumab een optie. Bij het plaveiselcelcarcinoom is dat de combinatie pembrolizumab met carboplatine en paclitaxel. Recent is ook de combinatie-immuuntherapie van nivolumab met ipilimumab (CTLA-4 remmer) en 2 cycli chemotherapie geregistreerd voor de eerstelijnsbehandeling van gemetastaseerd NSCLC ongeacht PD-L1-status en histologisch subtype.

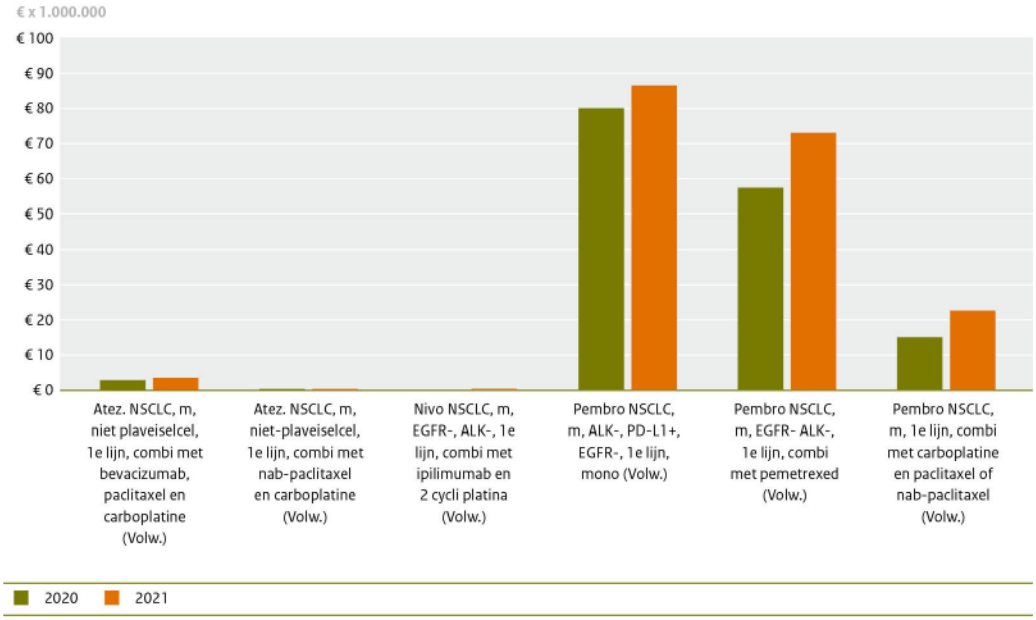
Tabel 5: Geregistreerde eerstelijnsbehandeling gemetastaseerd niet-kleincellig longcarcinoom – combinatietherapie

atezolizumab	nivolumab	pembrolizumab
• icm bevacizumab paclitaxel carboplatin • geen EGFR, ALK (of na falen doelgerichte therapie hiertegen)	• icm ipilimumab + 2 cycli platina-bevattende chemotherapie • geen EGFR, ALK	• icm pemetrexed platinum-bevatttende chemotherapie • geen EGFR, ALK • niet-plaveiselcel
• icm nab-paclitaxel carboplatine • geen EGFR, ALK (of na falen doelgerichte therapie hiertegen) • niet-plaveiselcel		• icm carboplatin (nab-)paclitaxel • plaveiselcel

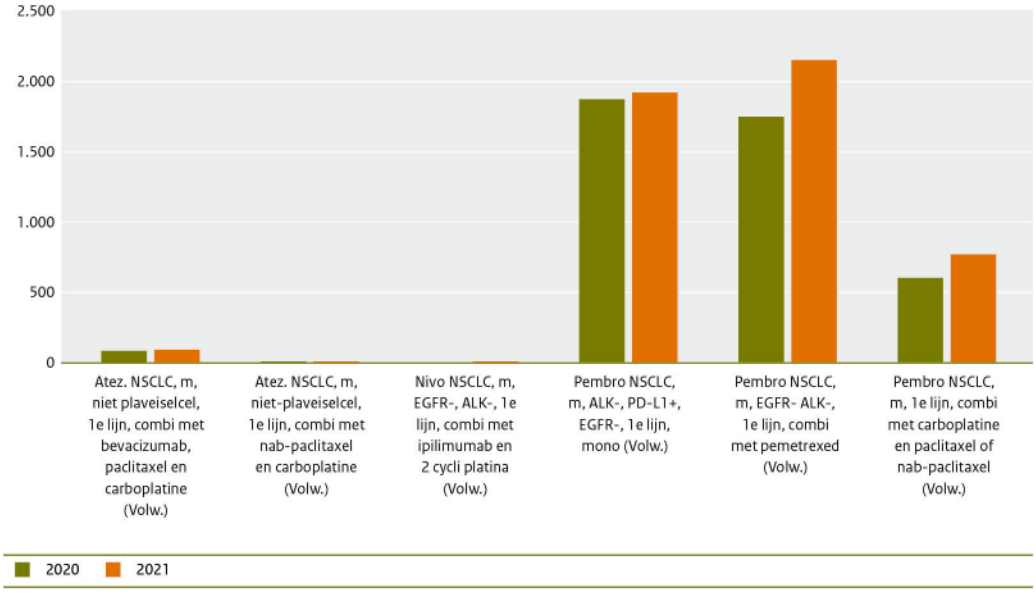
Gedeclareerde kosten en aantal behandelde patiënten met PD-(L)1-remmers toegepast bij NSCLC in de eerste lijn
In figuur 3a en 3b zijn de gedeclareerde kosten resp. het aantal behandelde patiënten weergegeven voor de eerstelijnsbehandeling. Hieruit komt naar voren dat in 2020 en 2021 vrijwel uitsluitend pembrolizumab (zowel als monotherapie als in combinatietherapieën) wordt toegepast.

Expert opinion combinatieimmunotherapie (nivolumab + ipilimumab; figuur 4)
In een expert opinion geeft de NVMO aan dat combinatie-immunotherapie van een nivolumab (PD-1-remmer) en ipilimumab (CTLA-4 remmer), gecombineerd met chemotherapie een ongunstiger bijwerkingenprofiel kent ten opzichte van monotherapie met een PD-(L)1-remmer, en dat er verschillen zijn in aard en ernst van de (immuungerelateerde) bijwerkingen in vergelijking met immuno-chemotherapiecombinatie. Daarbij wordt geconstateerd dat bij patiënten met een PD-L1-positieve tumor de effectiviteit vergelijkbaar is met de huidige standaardbehandeling, en er in deze groep dus tot op heden geen duidelijk voordeel voor combinatie-immuuntherapie lijkt te zijn.[2]

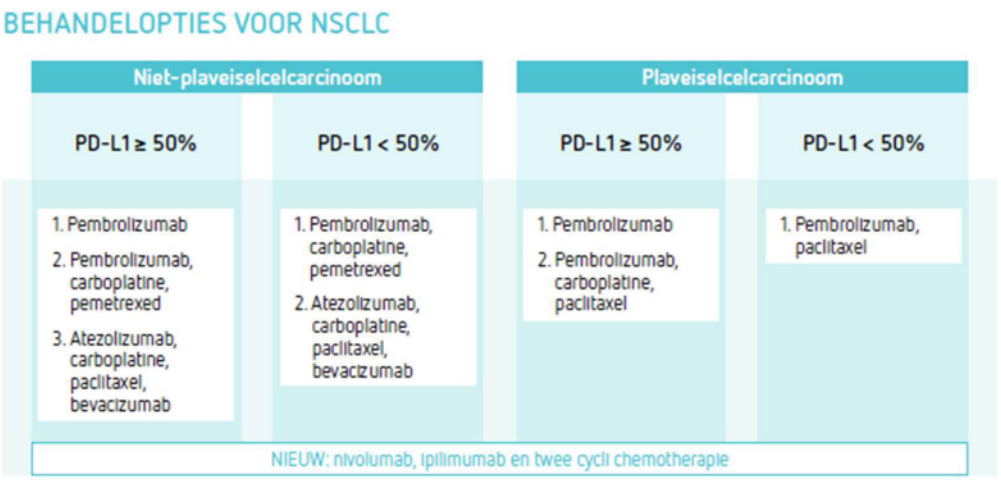
[2] https://www.nvmo.org/bom/wat-is-de-plaats-van-nivolumab-ipilimumab-en-chemotherapie-in-de-eerstelijnsbehandeling-van-gemetastaseerd-nsclc/



Figuur 3a: Gedeclareerde bedragen voor de verschillende PD-(L)1-remmers die kunnen worden toegepast bij de eerstelijnsbehandeling van NSCLC in de periode 2020-2021. De gegevens over 2021 zijn waarschijnlijk nog niet geheel volledig. In de labels op de x-as zijn de verkorte indicatieteksten opgenomen.
Afkortingen: Atez.: atezolizumab; Nivo: nivolumab; Pembro: pembrolizumab; NSCLC: niet-kleincellige longkanker.
Bron: declaratiedata dure geneesmiddelen van zorgverzekeraars (verkregen via Vektis, geactualiseerd november 2022)



Figuur 3b: Aantal behandelde patiënten met de verschillende PD-(L)1-remmers die kunnen worden toegepast bij de eerstelijnsbehandeling van NSCLC in de periode 2020-2021. De gegevens over 2021 zijn waarschijnlijk nog niet geheel volledig. In de labels op de x-as zijn de verkorte indicatieteksten opgenomen.
Afkortingen: Atz.: atezolizumab; Nivo: nivolumab; Pembro: pembrolizumab; NSCLC: niet-kleincellige longkanker.
Bron: declaratiedata dure geneesmiddelen van zorgverzekeraars (verkregen via Vektis, geactualiseerd november 2022)



Figuur 4: behandelalgoritme stadium IV NSCLC eerste lijn[3]

3.1.2 *Tweedelijnsbehandeling gemetastaseerd NSCLC (stadium IV)*

Na eerstelijnsbehandeling met chemotherapie (en, in het geval van EGFR- of ALK-mutaties tevens na doelgerichte therapie hiertegen), kunnen atezolizumab, nivolumab en pembrolizumab monotherapie worden toegepast. Er zijn op detailniveau verschillen tussen de geregistreerde indicaties van de middelen: zo is pembrolizumab alleen geregistreerd voor behandeling bij patiënten met PD-(L)1-expressie ≥1% (zie tabel 6).

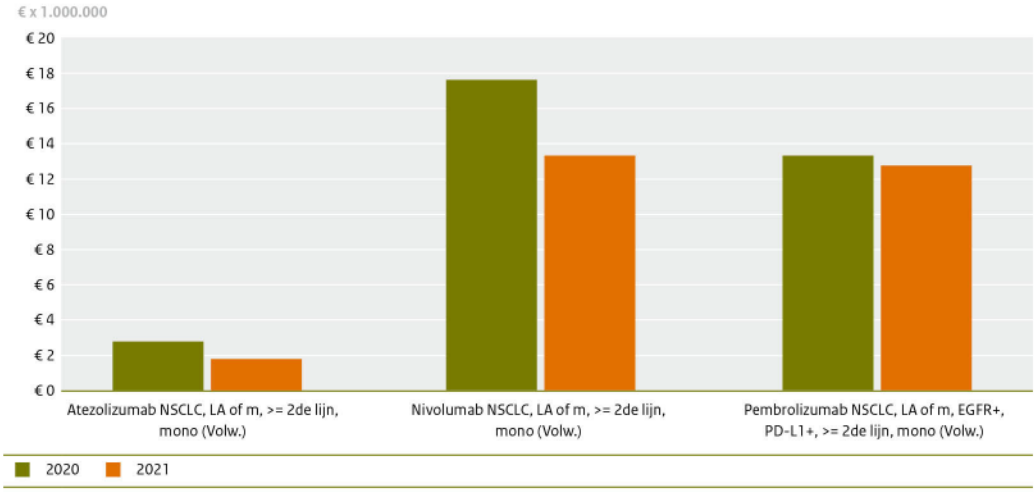
Tabel 6: Geregistreerde tweedelijnsbehandeling niet-kleincellig longcarcinoom – monotherapie

atezolizumab	nivolumab	pembrolizumab
lokaal gevorderd of gemetastaseerd voorbehandeling • chemotherapie en doelgerichte therapie (in geval van EGFR, ALK)	lokaal gevorderd of gemetastaseerd voorbehandeling • chemotherapie	Gemetastaseerd PDL-1 >1% voorbehandeling • chemotherapie en doelgerichte therapie (in geval van EGFR, ALK)

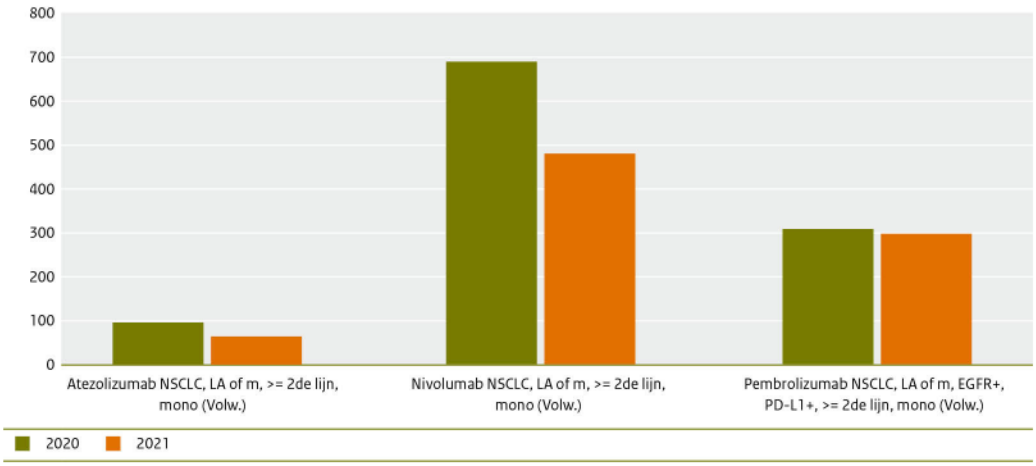
Gedeclareerde kosten en aantal behandelde patiënten met PD-(L)1-remmers in de tweede lijn (zie figuur 5a en 5b)

In de praktijk wordt nivolumab bij het grootste aantal patiënten toegepast. De gedeclareerde kosten zijn voor nivolumab en pembrolizumab in 2021 echter vrijwel gelijk.

[3] https://www.nvmo.org/bom/wat-is-de-plaats-van-nivolumab-ipilimumab-en-chemotherapie-in-de-eerstelijnsbehandeling-van-gemetastaseerd-nsclc/



Figuur 5a: Gedeclareerde bedragen voor de verschillende PD-(L)1-remmers die kunnen worden toegepast bij de tweedelijnsbehandeling van NSCLC in de periode 2020-2021. De gegevens over 2021 zijn waarschijnlijk nog niet geheel volledig. In de labels op de x-as zijn de verkorte indicatieteksten opgenomen.
Afkortingen: LA: lokaal gevorderd; m: gemetastaseerd; mono: monotherapie; NSCLC: niet-kleincellige longkanker; volw: volwassenen
Bron: declaratiedata dure geneesmiddelen van zorgverzekeraars (verkregen via Vektis, geactualiseerd november 2022)



Figuur 5b: Aantallen behandelde patiënten voor de verschillende PD-(L)1-remmers die kunnen worden toegepast bij de tweedelijnsbehandeling van NSCLC in de periode 2020-2021. De gegevens over 2021 zijn waarschijnlijk nog niet geheel volledig. In de labels op de x-as zijn de verkorte indicatieteksten opgenomen.
Afkortingen: LA: lokaal gevorderd; m: gemetastaseerd; mono: monotherapie; NSCLC: niet-kleincellige longkanker
Bron: declaratiedata dure geneesmiddelen van zorgverzekeraars (verkregen via Vektis, geactualiseerd november 2022)

3.1.3 *Behandeling stadium III NSCLC*

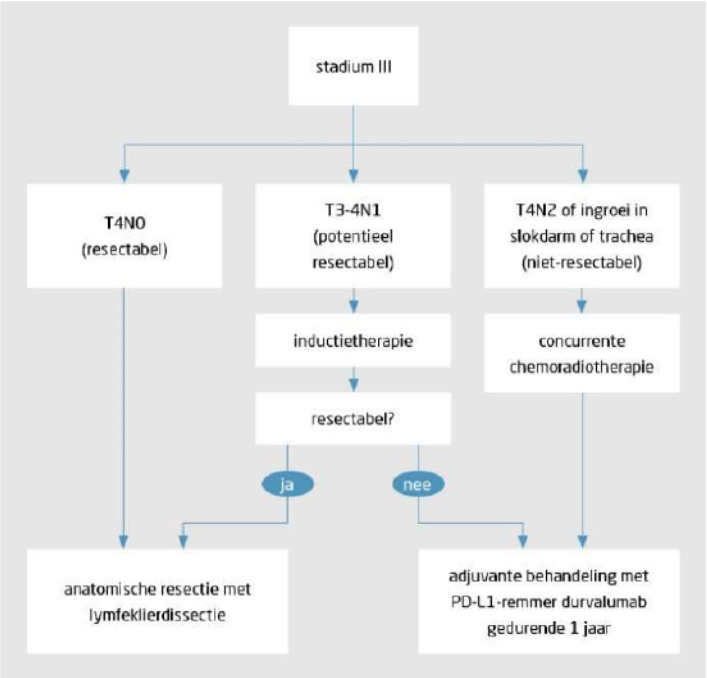
Durvalumab monotherapie is geregistreerd voor de behandeling van lokaal gevorderde, irresectabele NSCLC (PD-L1 ≥1%) bij wie de ziekte *geen* progressie heeft vertoond na platinumbevattende chemotherapie met radiotherapie. Deze onderhoudsbehandeling wordt gedurende een jaar toegepast.

Pakketadvies durvalumab bij stadium III NSCLC

Het Zorginstituut oordeelde dat de behandeling met durvalumab voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk voor de behandeling van volwassen patiënten met lokaal gevorderde, irresectabele (stadium III) niet-kleincellig longkanker (NSCLC), en met ECOG performance status 0-1, bij wie de ziekte geen progressie heeft vertoond na platinumbevattende chemotherapie met radiotherapie, ongeacht de PD-L1 expressie van de tumor.[4]

Gedeclareerde kosten en aantal behandelde patiënten met durvalumab

Durvalumab werd in 2020 bij bijna 1.000 patiënten (gedeclareerde kosten: €36 miljoen) en in 2021 bij ongeveer 1.200 patiënten toegepast (gedeclareerde kosten: €48 miljoen). Deze zijn weergegeven in figuur 2a en 2b (momenteel de enige beschikbare indicatie van durvalumab). In figuur 6 is het behandelalgoritme voor stadium III NSCLC weergegeven.



Figuur 6: Behandelalgoritme stadium III NSCLC[5]

3.2 Inzet PD-(L)1-remmers bij melanoom

Melanoom is een vorm van huidkanker die uitgaat van melaninebevattende pigmentcellen of melanocyten. Er zijn verschillende behandelingen mogelijk bij melanoom. Een operatie komt het meest voor. Bij uitzaaiingen kunnen immunotherapie en doelgerichte therapie behandelingen aangewezen zijn. Ook in de adjuvante setting kunnen deze middelen worden toegepast.

[4] https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/adviezen/2019/04/01/pakketadvies-sluisgeneesmiddel-durvalumab-imfinzi-voor-volwassenen-met-lokaal-gevorderd-irresectabel-niet-kleincellig-longcarcinoom

[5] Ned Tijdschr Geneesk. 2021;165:D5486

De PD-(L)1-remmers zijn zowel voor de adjuvante setting als voor gevorderd, inoperabel melanoom geregistreerd (tabel 7). Het Zorginstituut heeft voor de toepassing van PD-(L)1-remmers bij melanoom geen pakketadviezen uitgebracht, omdat de indicatie melanoom reeds geregistreerd was voor het plaatsen in de sluis voor dure geneesmiddelen.

Tabel 7: Geregistreerde PD-(L)1-remmers bij gevorderd of gemetastaseerd melanoom

nivolumab	pembrolizumab	nivolumab i.c.m. ipilimumab
Gevorderd *(inoperabel of gemetastaseerd)* • volwassenen Adjuvant • volwassenen • lymfeklieren betrokken óf • bij gemetastaseerde ziekte na volledige resectie	Gevorderd *(inoperabel of gemetastaseerd)* • kinderen vanaf 12 jaar (niet vergoed) • volwassenen Adjuvant • kinderen vanaf 12 jaar (niet vergoed) • volwassenen • stadium IIB, IIC (niet vergoed) of III (wel vergoed) én • na complete resectie	Gevorderd *(inoperabel of gemetastaseerd)* • volwassenen

3.2.1 *Behandeling stadium IV melanoom*

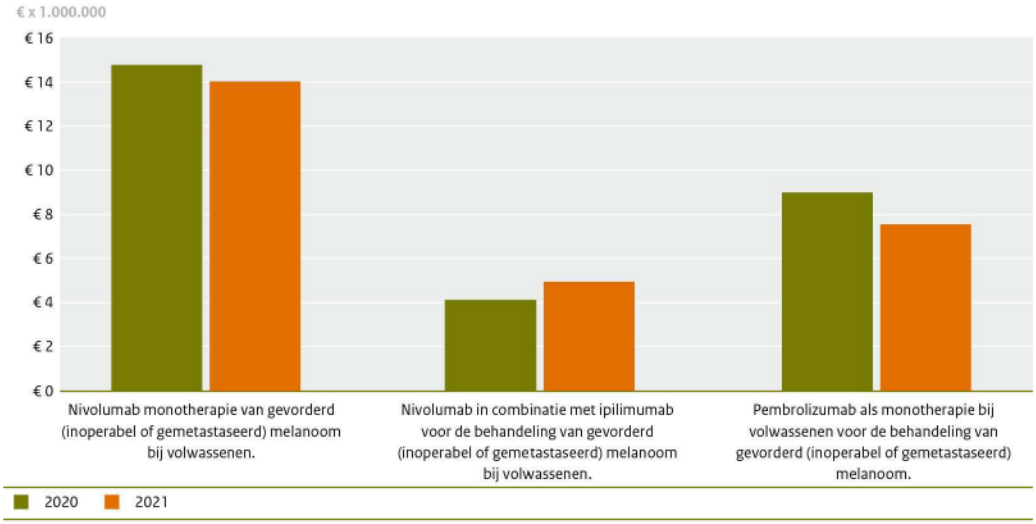
Behandeling van het melanoom in stadium IV met PD-(L)1-remmers kan bestaan uit nivolumab of pembrolizumab als monotherapie of uit combinatietherapie van nivolumab samen met ipilimumab.

3.2.2 *Behandeling stadium III melanoom*

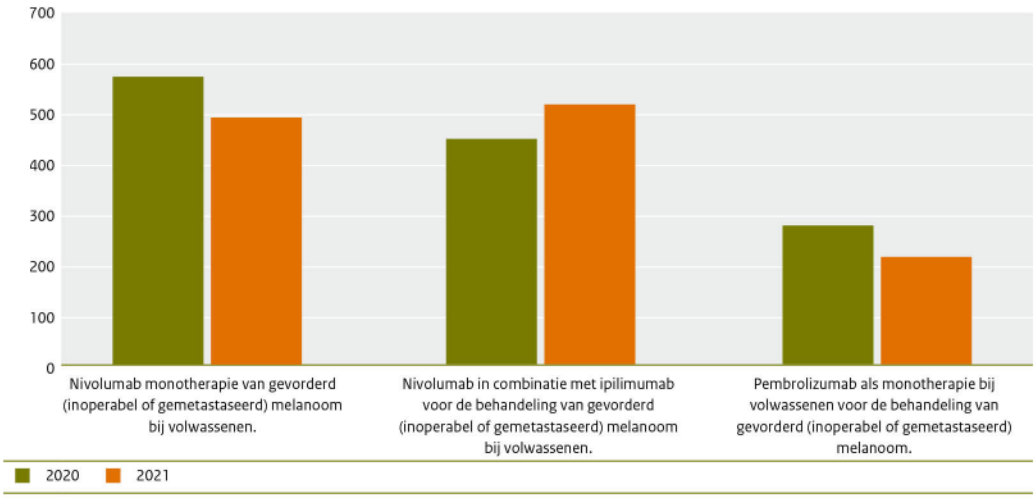
Bij melanoom in stadium III zijn nivolumab en pembrolizumab als aanvullende behandeling na de operatie (adjuvante behandeling) geregistreerd (tabel 1 in bijlage). Beide middelen hebben als adjuvante behandeling na volledige chirurgische resectie een voorlopig positief advies gekregen van de CieBOM.

Voor melanoom in stadium 3A (melanoom groter dan 1 mm) is de PD-1-remmer pembrolizumab geregistreerd. In stadium 3B of stadium 3C zijn zowel nivolumab als pembrolizumab geregistreerd. De behandeling duurt volgens de registratietekst maximaal 1 jaar.[6] In figuur 7a en 7b zijn de gedeclareerde en aantallen behandelde patiënten voor 2020 en 2021 weergegeven voor de inoperabele/gemetastaseerde setting en in figuur 8a en 8b voor de adjuvante setting.

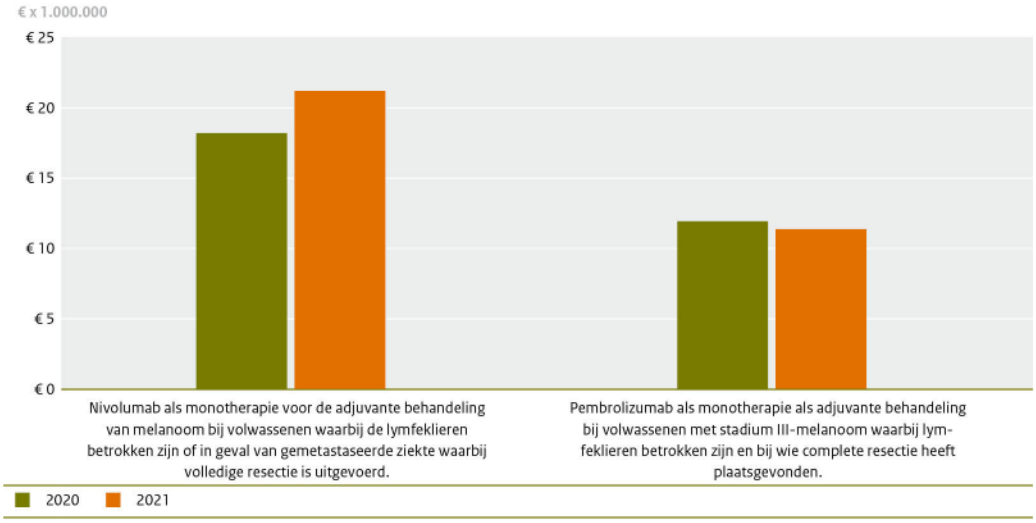
[6] SmPC nivolumab, SmPC pembrolizumab



Figuur 7a: Gedeclareerde bedragen voor de verschillende PD-(L)1-remmers die kunnen worden toegepast bij het melanoom (inoperabel of gemetastaseerd), voor de periode 2020-2021. De gegevens over 2021 zijn waarschijnlijk nog niet geheel volledig. In de labels op de x-as zijn de verkorte indicatieteksten opgenomen.
Bron: declaratiedata dure geneesmiddelen van zorgverzekeraars (verkregen via Vektis, geactualiseerd november 2022)

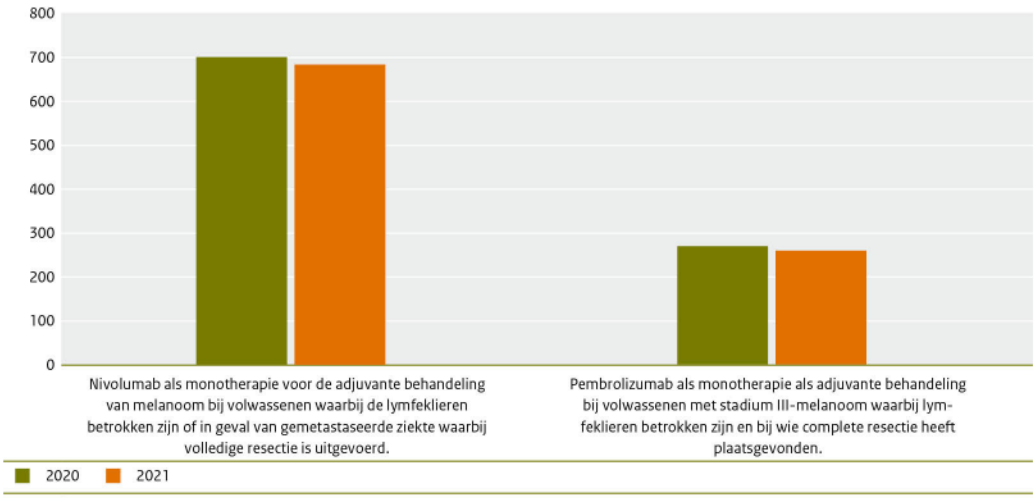


Figuur 7b: Aantal behandelde patiënten met de verschillende PD-(L)1-remmers die kunnen worden toegepast bij het melanoom (inoperabel of gemetastaseerd), voor de periode 2020-2021. De gegevens over 2021 zijn waarschijnlijk nog niet geheel volledig. In de labels op de x-as zijn de verkorte indicatieteksten opgenomen.
Bron: declaratiedata dure geneesmiddelen van zorgverzekeraars (verkregen via Vektis, geactualiseerd november 2022)



Figuur 8a: Gedeclareerde bedragen voor de verschillende PD-(L)1-remmers die kunnen worden toegepast bij het melanoom (adjuvant), voor de periode 2020-2021. De gegevens over 2021 zijn waarschijnlijk nog niet geheel volledig. In de labels op de x-as zijn de verkorte indicatieteksten opgenomen.

Bron: declaratiedata dure geneesmiddelen van zorgverzekeraars (verkregen via Vektis, geactualiseerd november 2022)



Figuur 8b: Aantal behandelde patiënten met de verschillende PD-(L)1-remmers die kunnen worden toegepast bij het melanoom (adjuvant), voor de periode 2020-2021. De gegevens over 2021 zijn waarschijnlijk nog niet geheel volledig. In de labels op de x-as zijn de verkorte indicatieteksten opgenomen.

Bron: declaratiedata dure geneesmiddelen van zorgverzekeraars (verkregen via Vektis, geactualiseerd november 2022)

4 Onderlinge uitwisselbaarheid

Om de onderlinge uitwisselbaarheid van de geneesmiddelen te kunnen beoordelen, wordt gekeken naar de verschillen en de overeenkomsten tussen de beschikbare middelen. Voor deze inhoudelijke vergelijking richt het Zorginstituut zich op de indicatiegebieden niet-kleincellig longcarcinoom (NSCLC) en melanoom, omdat de uitgaven en patiëntenaantallen, zoals in de vorige hoofdstukken geschetst, voor deze indicaties verreweg het grootst zijn. Daarmee zijn deze twee indicaties van groot belang in een financieel arrangement.

4.1 Definitie onderlinge uitwisselbaarheid

Voor de beantwoording van de vraag in hoeverre de PD-(L)1-remmers die momenteel zijn opgenomen in het basispakket onderling uitwisselbaar zijn heeft het Zorginstituut het volgende uitgangspunt gehanteerd: de middelen kunnen als onderling uitwisselbaar beschouwd worden indien het voor het overgrote deel van de patiënten niet of nauwelijks verschil maakt welk van de PD-(L)1-remmers wordt ingezet. Met andere woorden: indien er voor het overgrote deel van de patiënten geen aangetoonde verschillen in termen van gunstige en/of ongunstige effecten zijn die de keuze voor een bepaalde PD-(L)1-remmer in de praktijk beïnvloeden.

4.2 Literatuuronderzoek uitwisselbaarheid

Om de vraag te kunnen beantwoorden in hoeverre de PD-(L)1-remmers nivolumab, pembrolizumab, atezolizumab, durvalumab, en cemiplimab onderling uitwisselbaar zijn voor de indicaties melanoom en NSCLC hebben we een literatuursearch uitgevoerd. Avelumab is bij deze indicaties niet geregistreerd en is daarom in de analyses niet meegenomen.

Zoekstrategie

Direct vergelijkende studies tussen de verschillende PD-(L)1-remmers ontbreken. Voor het verkrijgen van relevante gegevens uit wetenschappelijk onderzoek heeft het Zorginstituut gezocht naar (netwerk)meta-analyses (NMA's) over de toepassing van de bovengenoemde PD-(L)1-remmers bij de indicaties NSCLC en melanoom. Gezocht is daarbij naar de meest recente NMA's, waarin de klinische studies zijn opgenomen die zijn uitgevoerd met de betreffende PD-(L)1-remmers (immunotherapie) versus standaardtherapie (chemotherapie). De literatuursearch is uitgevoerd in PubMed, Embase en de Cochrane Library in november 2022 met de volgende trefwoorden: network meta analysis AND PD [L] 1 AND non small lung carcinoma AND melanoma.

In- en exclusie van de gevonden literatuur gebeurde op basis van titels en/of abstracts. Indien artikelen niet op basis van extracts konden worden geëxcludeerd zijn de volledige artikelen bekeken. Voor uitvoeriger informatie over de zoekstrategie en de geselecteerde NMA's zie bijlage 2 literatuuronderzoek.

Op basis van de literatuursearch zijn drie NMA's geïncludeerd voor de indicatie gevorderd NSCLC: Majem et al[7] voor de eerstelijnsbehandeling als monotherapie, Peng et al[8] voor de eerstelijnsbehandeling als combinatietherapie en tenslotte

[7] Majem et al. PD-(L)1 Inhibitors as Monotherapy for the First-Line Treatment of Non-Small-Cell Lung Cancer Patients with High PD-L1Expression: A Network Meta-Analysis J. Clin. Med. 2021, 10, 1365

[8] Peng et al. Immune checkpoint inhibitors for first-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer: A systematic review and network meta-analysis Thorac Cancer. 2021;12:2873–2885.

Almutairi[9] et al voor de tweedelijnsbehandeling als monotherapie. Voor de indicatie melanoom is een NMA geselecteerd; Franken et al.[10]

Daarnaast zijn de pakketadviezen die het Zorginstituut heeft uitgebracht over nivolumab, pembrolizumab en atezolizumab bij NSCLC betrokken bij de beoordeling van de uitwisselbaarheid op grond van de beschikbare literatuur.

Pakketbeoordelingen Zorginstituut PD-(L)1-remmers bij tweedelijnsbehandeling NSCLC

Het Zorginstituut heeft op verzoek van de minister een aantal pakketadviezen uitgebracht over de PD-(L)1-remmers, namelijk nivolumab,[11] pembrolizumab en atezolizumab voor de indicatie tweedelijns behandeling van NSCLC, vanwege plaatsing in de sluis voor dure geneesmiddelen. In de beoordeling van pembrolizumab werd hierbij geconcludeerd dat ondanks een vergelijkbare plaats in de behandeling en een vergelijkbaar werkingsmechanisme, een indirecte vergelijking tussen pembrolizumab en nivolumab niet mogelijk was vanwege de noodzaak van meerdere indirecte vergelijkingen van niet geprespecificeerde, kleine subgroepen. Dit kwam mede omdat pembrolizumab alleen kan worden toegepast bij patiënten met PD-L1-expressie. Het was daarom niet mogelijk om te kunnen concluderen dat de middelen (ten minste) gelijkwaardig zijn voor patiënten met PD-L1-expressie.[12]

In de beoordeling van atezolizumab[13] concludeerde het Zorginstituut dat de studies naar de afzonderlijke middelen op detailniveau verschillen laten 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 volgens het Zorginstituut echter 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.

Belangrijkste conclusies uit het literatuuronderzoek en pakketadviezen

Direct vergelijkende studies tussen de PD-(L)1-remmers, die therapeutische gelijkwaardigheid kunnen onderbouwen ontbreken. De PD-(L)1-remmers zijn, naast toepassing als monotherapie, tevens in verschillende combinatietherapieën onderzocht. Dit bemoeilijkt de onderlinge vergelijking van gunstige en ongunstige effecten verder.

Eerstelijnsbehandeling NSCLC monotherapie

Op basis van de NMA van Majem et al kunnen geen conclusies worden getrokken over de superioriteit van een van de middelen binnen de groep van PD-(L)1-remmers door de heterogeniteit van de studies. Er zijn onderzoeken met een langere vervolgduur nodig om een eventueel verschil te kunnen aantonen.
In deze NMA is geen vergelijking gemaakt van PD-(L)1-remmers als monotherapie ten opzichte van het gebruik in combinatietherapie.

---

[9] Almutairi et al. Comparative efficacy and safety of immunotherapies targeting the PD-1/PDL1 pathway for previously treated advanced non-small cell lung cancer: A Bayesian network meta-analysis. Critical Reviews in Oncology / Hematology 142 (2019) 16–25

[10] Franken et al. A systematic literature review and network meta-analysis of effectiveness and safety outcomes in advanced melanoma. European Journal of Cancer 123 (2019); 58-71

[11] https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/adviezen/2015/12/08/pakketadvies-nivolumab-opdivo

[12] https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/adviezen/2016/12/14/pakketadvies-pembrolizumab-keytruda

[13] https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/adviezen/2018/02/07/pakketadvies-atezolizumab-tecentriq-bij-gemetastaseerde-niet-kleincellige-longkanker

Eerstelijnsbehandeling NSCLC combinatietherapie
Op basis van de resultaten van de NMA van Peng et al zijn er aanwijzingen dat pembrolizumab + platinabevattende chemotherapie, ongeacht de mate van PD-L1 expressie, binnen de groep van PD-(L)1- remmers met of zonder chemotherapie, het meeste effectief is, zowel ten aanzien van OS als PFS bij de eerstelijnsbehandeling van gevorderd NSCLC. Bij patiënten met een PD-L1 expressie van $\geq$50% vormt atezolizumab mogelijk een goede keuze. Deze uitkomst moet met voorzichtigheid worden geïnterpreteerd door de heterogeniteit van de geïncludeerde studies, omdat bijvoorbeeld de voorbehandeling van de patiënten verschilt, door confounding variabelen, gebruikte biomarkertest, duur van de studies enz.

Tweedelijnsbehandeling NSCLC monotherapie
In de pakketadviezen van het Zorginstituut over nivolumab, pembrolizumab en atezolizumab als monotherapie bij de tweedelijnsbehandeling van NSCLC is geconcludeerd dat een indirecte vergelijking bemoeilijkt wordt door een verschil in opzet van de uitgevoerde klinische studies, zoals bijvoorbeeld een verschil in mate van PD-L1 expressie. Echter, over het geheel genomen is geconcludeerd dat er geen aanwijzingen zijn dat deze drie middelen in monotherapie klinisch relevant van elkaar verschillen qua gunstige dan wel ongunstige effecten.

Bovengenoemde conclusie sluit aan bij de resultaten van de NMA van Almutairi et al waarin in het algemeen geen verschillen in effectiviteit werden gezien tussen de genoemde drie middelen in monotherapie als tweedelijns behandeling van NSCLC. Dit sluit niet uit dat voor subpopulaties in de praktijk voor een bepaald middel kan worden gekozen, zoals bijvoorbeeld op basis van klinisch beeld (NSCLC type, ECOG status), genetische kenmerken (EGFR, PDL1 expressie) en demografische factoren (geslacht, leeftijd), een keuze kan worden gemaakt voor een bepaalde PD-(L)1-remmer bij de tweedelijns behandeling van NSCLC.

Eerstelijnsbehandeling gevorderd melanoom
Op basis van de NMA van Franken et al kan worden geconcludeerd dat de combinatie nivolumab+ipilimumab waarschijnlijk effectiever is dan nivolumab of pembrolizumab monotherapie als eerstelijnsbehandeling van gevorderd melanoom ten aanzien van de algehele overlevingsduur, maar gaat wel gepaard met meer interventiegerelateerde ongunstige effecten. Indien er wordt gekozen voor een PD-1 remmer als monotherapie lijken er geen aanwijzingen te zijn voor aangetoonde verschillen in termen van gunstige dan wel ongunstige effecten die in de praktijk de keuze voor nivolumab dan wel pembrolizumab lijken te beïnvloeden.

Concluderend kan worden gesteld dat op basis van de NMA's geen definitief antwoord kan worden gegeven op het vraagstuk van de uitwisselbaarheid van de PD-(L)1-remmers. Dit hangt samen met het feit dat de onderliggende RCT's verschillend zijn vanwege bijvoorbeeld andere inclusiecriteria zoals subhistologie bij NSCLC, stadium van de ziekte en afkapwaarde van de PD-L1-expressie. Daarnaast zijn er in de studies bijvoorbeeld verschillende testen gebruikt om PD-L1-expressie te meten, hetgeen afwijkende resultaten kan geven. Dit alles bemoeilijkt de interpretatie van de gevonden resultaten, omdat hiervoor niet altijd is/kan voor worden gecorrigeerd. Daarnaast is de vervolgduur van de studies relatief kort en kunnen ook vervolgbehandelingen invloed hebben op de resultaten ten aanzien van algehele overleving.

Ondanks de genoemde beperkingen zijn er op basis van de resultaten van de NMA's, zowel bij de indicatie NSCLC als melanoom, geen duidelijke aanwijzingen voor superioriteit binnen de PD-(L)1-remmers als monotherapie op basis van klinisch relevante verschillen in gunstige dan wel ongunstige effecten. Bij individuele

patiënten kunnen er op basis van bijvoorbeeld het klinisch beeld, genetische kenmerken (bijvoorbeeld de mate van PD-L1 expressie) mogelijk wel een keuze worden gemaakt voor een bepaalde PD-(L)1-remmer.

4.3 Stakeholderonderzoek

In augustus/september 2022 hebben verkennende gesprekken plaatsgevonden met partijen over de voorliggende vraag van de uitwisselbaarheid van de PD-(L)1-remmers, de marktontwikkelingen enz. Er zijn gesprekken gevoerd met:

Beroepsgroepen: Nederlandse Vereniging voor Medische Oncologie (NVMO) en Nederlandse Vereniging van Artsen voor Longziekten en Tuberculose (NVALT).

Patiëntenverenigingen: Nederlandse Federatie van Kankerpatiëntenorganisaties (NFK), Stichting melanoom en Longkanker Nederland.

Fabrikanten: AstraZeneca, Bristol Meyers Squibb (BMS), Merck/Pfizer, Merck Sharp & Dohme (MSD), Roche en Sanofi/Genzyme.

NVALT

Algemeen

Daar waar voor PD-(L)1-remmers de geregistreerde (deel)indicaties overlappen is er geen conclusief bewijs waaruit blijkt dat één van de middelen een voorkeur heeft op basis van effectiviteit bij de behandeling van NSCLC. Het verschil in werkingsmechanisme van PD-L1-remmers ten opzichte van PD-1-remmers is op dit moment voor de praktijk van weinig doorslaggevende betekenis.

Praktijkoverwegingen (bijvoorbeeld toedieningsfrequentie, haalbaarheid biomarker), spelen een belangrijke rol bij de keuze voor een middel. Middelen die als eerste beschikbaar waren, hebben een voorsprong op andere middelen. Mede omdat daarvoor ook de benodigde behandelprotocollen zijn opgesteld. Veranderen van voorkeursmiddel werkt hierin verstorend. Bij combinatietherapieën zijn er wel duidelijkere verschillen in toxiciteit die de keuze bepalen.

Het behandellandschap is nog niet uitontwikkeld en met de verplaatsing van deze middelen naar de adjuvante setting zullen ze voor een groter deel van de longkankerpatiënten beschikbaar komen. Patiënten die behandeld worden in de tweede lijn met een PD-(L)1-remmer wordt een steeds kleinere groep omdat de meeste patiënten tegenwoordig al in de eerste lijn behandeld worden met immunotherapie. De huidige praktijk zal in de toekomst dus naar verwachting nog grote veranderingen ondergaan.

Stimuleren van doelmatigheidsinitiatieven, zoals naar een kortere behandelduur (onderzoeken zijn momenteel gaande, de resultaten worden binnenkort gepresenteerd op ESMO), kunnen een grote gunstige impact hebben op de belasting voor de patiënten en macrokosten. Doelmatigheidsonderzoek wordt, naar de mening van de NVALT, op dit moment nog niet optimaal gefaciliteerd.

De NVALT staat ervoor open om een (ander) preferent middel aan te wijzen, daar waar verschillende gelijkwaardige alternatieven bestaan, en indien dit een duidelijk gemotiveerd maatschappelijk belang dient.

Eerstelijnsbehandeling stadium IV NSCLC

Voor de patiënten met relatief veel PD-L1-expressie komt primair monotherapie met een PD-(L)1-remmer in aanmerking. Beschikbaar zijn pembrolizumab en (indien succesvolle prijsonderhandeling) cemiplimab. Atezolizumab monotherapie wordt

momenteel nog niet vergoed en heeft, volgens de NVALT, het nadeel van een moeilijk te bepalen biomarker. De NVALT geeft aan dat cemiplimab monotherapie, in termen van effectiviteit, als onderling uitwisselbaar met pembrolizumab monotherapie kan worden beschouwd.

Bij de combinatietherapieën in deze lijn zijn er geregistreerde mogelijkheden met atezolizumab, nivolumab en pembrolizumab. De combinaties verschillen in toxiciteit en co-medicatie, alsmede complexiteit van toediening. De combinatie nivolumab+ipilimumab+chemotherapie wordt als toxischer beschouwd. De combinaties van pembrolizumab met chemotherapie hebben daarom een sterke voorkeur. Naar de mening van de NVALT kan er bij de combinatietherapieën niet gesproken worden van onderlinge uitwisselbaarheid vanwege deze verschillen.

Tweedelijnsbehandeling stadium IV NSCLC
In deze setting zijn verschillende PD-(L)1-remmers als monotherapie beschikbaar. Er lijken geen duidelijke verschillen in effectiviteit of toxiciteit. In de praktijk worden nivolumab (destijds als eerste beschikbaar gekomen) en pembrolizumab het meest gebruikt. Ook atezolizumab is een vergelijkbare optie. Dit wordt een steeds kleinere groep omdat de meeste patiënten tegenwoordig al in de eerstelijn behandeld worden met immunotherapie.

Adjuvante behandeling NSCLC
Momenteel wordt durvalumab gebruikt bij de adjuvante behandeling. In de toekomst zullen hier naar verwachting meer middelen beschikbaar komen en zal daarmee immunotherapie steeds eerder worden ingezet. Het is nog niet helemaal duidelijk wat de gevolgen hiervan zullen zijn voor de inzet van PD-(L)1-remmers in de gemetastaseerde setting, bij patiënten die eerder adjuvant zijn behandeld hiermee. Los hiervan zal het naar verwachting betekenen dat veel meer patiënten met longkanker in de toekomst met een PD-(L)1-remmer behandeld zullen worden.

NVMO
De NVMO merkt op dat de vraagstelling en het doel van de opdracht van VWS duidelijk aangeven dat het om kostenbeheersing gaat. Zij vindt dit een legitiem doel. Vanuit financieel perspectief hoeft er dan geen sprake te zijn van 100% uitwisselbaarheid. Vooral ook indien er geen sprake is van een aangetoonde meerwaarde van een middel. De NVMO trekt daarbij een parallel met het GVS, waarin middelen in een cluster worden geplaatst zoals bijvoorbeeld de bètablokkers en ACE-remmers, waarbij ook grotere indicaties en meerdere studies samengenomen zijn. Incentive is dan bijv. met 20% ruis 'vinden we dat deze middelen vergelijkbaar moeten zijn'.

In de praktijk worden pragmatische keuzes gemaakt, bijvoorbeeld op basis van doseringsfrequentie. Deze hoeven naar de mening van de NVMO niet doorslaggevend te zijn om te kunnen spreken van het ontbreken van onderlinge uitwisselbaarheid ten behoeve van het behalen van financiële doelstellingen.

De discussie over de hoge kosten van inzet van PD-(L)1-remmers hoort niet in de spreekkamer thuis. Er is daadkrachtiger optreden van de overheid nodig voor het stellen van grenzen. Deze moet ook uitspreken in het geval er een economisch motief speelt en het niet alleen om therapeutische argumenten gaat. Cijfers van de NKR laten zien dat er 40.000 kankerpatiënten bij komen, voor het overgrote deel met gemetastaseerde ziekte. NVMO oppert: een gewonnen levensjaar mag niet meer dan een bepaald bedrag kosten.

De NVMO is van mening dat er voor wat betreft monotherapie van PD-(L)1-remmers binnen de geregistreerde indicaties sprake is van onderlinge uitwisselbaarheid tussen pembrolizumab en nivolumab bij gevorderd melanoom. De combinatiebehandeling ipilimumab + nivolumab is niet onderling uitwisselbaar met monotherapie. Deze combinatie wordt in gemetastaseerde setting veel voorgeschreven. Er wordt in de gemetastaseerde setting vooral een verschuiving gezien van monotherapie richting combinatietherapie. Er zijn geen data van pembrolizumab met ipilimumab. De NVMO ziet dat er een ontwikkeling is naar inzet in de neoadjuvante setting waarbij combinatietherapie wordt gegeven.

Overwegingen NFK, Stichting melanoom, Longkanker Nederland
De patiëntenverenigingen stellen voorop dat het voor hen essentieel is dat alle middelen beschikbaar blijven, ook daar waar potentieel onderlinge uitwisselbaarheid is. Er kunnen altijd redenen zijn om te moeten terugvallen op een ander middel, bijvoorbeeld productieproblemen, zwaarwegende patiëntvoorkeuren, bijwerkingen of nieuwe ontwikkelingen zoals indicatieuitbreidingen. Gerealiseerd dient te worden dat omzetten naar een eventueel ander voorkeursmiddel er veel tijd en energie gaat zitten in het meenemen van de beroepsgroep en de patiënten om de switch te maken. Voor de achterban is de wetenschappelijke onderbouwing bij een eventuele conclusie van onderlinge uitwisselbaarheid (evt. voor een deel van de indicaties) van belang.

Ten aanzien van de prijsonderhandelingen wordt opgemerkt dat het behandellandschap nog niet is uitontwikkeld, met verwachte uitbreidingen naar de (neo)adjuvante setting. Daarnaast komen er ook nieuwe, concurrerende middelen zoals nu al voor melanoom. Het is de vraag of onderlinge uitwisselbaarheid de beste manier is voor prijsafspraken. Er kan ook gedacht worden aan staffelafspraken. Hierbij moet dan wel worden uitgegaan van toegediende milliliters en niet van het aantal patiënten. Voordeel daarvan is dat de keuzevrijheid voor patiënten niet wordt ingeperkt.

Tevens wijzen de verenigingen op het grote potentieel van doelmatigheidsonderzoek en –initiatieven. Genoemd worden doseringsstudies, langere toedieningsintervallen en kortere behandelduur.

De patiëntenverenigingen benadrukken dat een goede communicatie met hen in het proces, de uitkomsten ervan en de verantwoording daarover zeer belangrijk is, ook richting hun achterban.

Fabrikanten
In de gesprekken met de fabrikanten wordt bevestigd dat er geen direct vergelijkende studies met de PD-(L)1-remmers zijn uitgevoerd en ook niet in de pijplijn zitten. Van onderlinge uitwisselbaarheid zou enkel sprake kunnen zijn binnen de geregistreerde indicatie, wanneer de middelen zijn onderzocht in hetzelfde studiedesign, dezelfde parameters zijn onderzocht bij dezelfde populatie en er sprake is van vergelijkbare effecten op vooraf gedefinieerde parameters. Ook moet het door de beroepsgroep geaccepteerd zijn.

In de behandelrichtlijnen worden keuzes gemaakt op basis van patiëntkenmerken. Daar waar de richtlijn voor subgroepen meerdere gelijkwaardige opties aangeeft, kan evt. sprake zijn van uitwisselbaarheid. In de klinische praktijk kan er overigens een voorkeur zijn voor een bepaald middel, bijvoorbeeld op grond van doseringsschema of behandelduur, maar ook kan de voorkeur berusten op grond van (vaste) combinaties met andere middelen. Dit betekent dat de voorkeur voor een middel ook per ziekenhuis kan verschillen.

De duur van beschikbaarheid kan ook meespelen bij de keuze, zoals pembrolizumab bij de eerstelijnsindicatie voor longkanker, dat als eerste beschikbaar was en inmiddels consistente resultaten op algehele overleving laat zien. Een fabrikant merkt op dat de studies van pembrolizumab en nivolumab monotherapie bij stadium IV melanoom erg op elkaar lijken qua opzet, inclusie en resultaten, een daadwerkelijk klinisch relevant verschil lijkt hier niet waarschijnlijk. Voor stadium II en III melanoom, en bij longkanker zijn de studies te verschillend om een uitspraak te kunnen doen over uitwisselbaarheid.

Bij long- en nierkanker zijn er aldus een fabrikant voorbeelden dat het ene middel wel en het andere geen relevant effectiviteitsvoordeel gaf ten opzichte van de standaardbehandeling. Het is niet duidelijk waar deze verschillen door veroorzaakt worden.

Een fabrikant benadrukt dat de markt van de PD-(L)1-remmers nog niet uitontwikkeld is. Dit bemoeilijkt ook de uitspraak over uitwisselbaarheid en daarmee een eventuele prijsonderhandeling, daar waar er nog een monopolie positie is. Bij NSCLC, waar er voor stadium IV volgens de richtlijn voor het merendeel van de patiënten drie tot vier verschillende middelen beschikbaar zijn, lijkt er geen sprake meer te zijn van een monopoliepositie. Wel moet er rekening worden gehouden met verschillen op subgroepniveau waar er wel verschillen zijn (bijvoorbeeld PD-L1 afkapwaarden, aan- of afwezigheid van mutaties, leeftijd) op grond van de huidige behandelrichtlijn.

Een fabrikant benadrukt dat de combinatietherapieën substantieel anders zijn dan monotherapieën. De combinatie van nivolumab en ipilimumab is aangetoond anders qua inzet, positie en effectiviteit en ook qua patiëntenprofiel dat ervoor in aanmerking komt. Ook binnen de monotherapiebehandeling bij longkanker is geen goede vergelijking mogelijk, vanwege PD-L1 subgroepen. Verschillen in dosering kunnen een belangrijke rol spelen, met sommige middelen die een vlakke dosering kennen en andere middelen die op basis van lichaamsgewicht worden gedoseerd.

5 Marktontwikkelingen

De Horizonscan Geneesmiddelen[14] geeft inzicht in de te verwachten registratie van PD-(L)1-remmers. Het gaat daarbij zowel om indicatieuitbreidingen van bestaande middelen als van nieuwe geneesmiddelen binnen deze klasse. Het is, voorafgaand aan pakketbeoordelingen, nog niet bekend of deze middelen bij de genoemde indicaties daadwerkelijk op de markt gaan komen en vergoed gaan worden. De Horizonscan blikt maximaal 2,5 jaar vooruit. De ramingen van de Horizonscan, en de budgetimpact (op basis van declaratiedata) zijn geschat op basis van de lijstprijzen. In het geval van combinatietherapieën zijn de verwachte kosten gebaseerd op uitsluitend de PD-(L)1-component van de behandeling. In bijlage 1 is een overzicht gegeven van alle PD-(L)1-remmers die nu op de markt zijn op basis van EMA-registratie.

We beschrijven drie observaties op basis van de ontwikkelingen van nieuwe middelen en/of nieuwe indicaties:

- Nieuwe PD-(L)1-remmers: er zijn verschillende middelen in ontwikkeling die nog niet op de markt zijn, maar wel worden verwacht. Deze worden verwacht voor indicatiegebieden waarvoor al andere PD-(L)1-remmers beschikbaar zijn.
- Uitbreiding van inzet naar de (neo)adjuvante setting: de PD-(L)1-remmers werden in eerste instantie geregistreerd voor de gevorderde/gemetastaseerde setting. Inmiddels zijn er voor een aantal indicaties ook (neo)adjuvante indicaties geregistreerd en worden verschillende verwacht. Niet alle reeds geregistreerde PD-(L)1-remmers in de (neo)adjuvante setting worden momenteel vergoed.
- Overige indicaties: het betreft zowel inzet als onderdeel van een combinatiebehandeling als monotherapie. Er is zowel sprake van indicatieuitbreidingen naar indicaties waarvoor andere PD-(L)1-remmers reeds geregistreerd zijn, en ook naar nieuwe indicaties waarvoor nog geen PD-(L)1-remmers geregistreerd zijn.

Hieronder zullen we deze drie ontwikkelingen nader beschrijven. In bijlage 3 staat een overzicht van alle nieuwe PD-(L)1-remmers en indicaties die verwacht worden.

5.1 Verwachte nieuwe PD-(L)1-remmers

De volgende PD-(L)1-remmers worden volgens de Horizonscan verwacht:

- sintilimab (NB: mogelijk geen indiening of registratie)
- tislelizumab
- toripalimab

Daarnaast zijn er diverse andere PD-(L)1-remmers in ontwikkeling.

De genoemde middelen worden onderzocht voor indicatiegebieden waarvoor al andere PD-(L)1-remmers beschikbaar zijn. Ze worden allen verwacht voor de eerstelijnsbehandeling van NSCLC in combinatie met chemotherapie. Voor tislelizumab wordt ook een tweedelijns NSCLC registratie verwacht. Daarnaast wordt tislelizumab verwacht voor de eerste- en tweedelijnsbehandeling van het oesofaguscarcinoom en eerstelijnsbehandeling van lokaal gevorderd/gemetastaseerd hoofd-halskanker en maagkanker. Tislelizumab wordt, voor stadium III NSCLC, in gerandomiseerd onderzoek vergeleken met

[14] www.horizonscangeneesmiddelen.nl

durvalumab.[15] In de inoperabele/gemetastaseerde setting wordt tislelizumab in gerandomiseerd onderzoek vergeleken met pembrolizumab.[16] In deze studies worden overigens ook combinaties van tislelizumab met ociperlimab, een TICIT-checkpoint inhibitor die nog in ontwikkeling is, onderzocht. Dit middel is nog niet in de Horizonscan opgenomen. Naast de middelen die binnen de scope van de Horizonscan vallen, zijn er ook andere PD-(L)1-remmers in ontwikkeling.[17]

Er zijn biosimilars voor nivolumab en pembrolizumab in ontwikkeling, maar deze worden pas in 2030 verwacht.[18]

5.2 Grote groei van registraties voor (neo)adjuvante setting

In het huidige behandellandschap en in de Horizonscan is binnen een aantal indicatiegebieden een uitbreiding van indicaties zichtbaar van de gemetastaseerde setting naar de (neo)adjuvante setting.

Een aantal van deze indicaties wordt momenteel al vergoed, sommige andere zijn al wel geregistreerd maar worden op dit moment (nog) niet vergoed. In tabel 8 wordt een overzicht gegeven van de indicaties waarvoor in deze setting op dit moment inzet plaatsvindt of kan gaan plaatsvinden.

Bij **NSCLC** zijn de volgende middelen reeds geregistreerd in deze setting:

- durvalumab als consolidatietherapie voor lokaal gevorderde NSCLC (stadium III irresectabel, na chemo-radiatietherapie); vergoed
- atezolizumab voor adjuvant, na resectie en chemotherapie (PD-L1-expressie >50%, zonder EGFR- of ALK-mutatie). Deze indicatie wordt momenteel niet vergoed.

Hier worden de volgende indicatieuitbreidingen verwacht:

- pembrolizumab voor stadium IB/II/IIIA, na resectie en ongeacht adjuvante chemotherapie
- durvalumab voor stadium IB/II/IIIA, na resectie

Er is in 2021 bijna €50 miljoen gedeclareerd voor de behandeling van stadium III NSCLC, bij ruim 1200 patiënten (het gaat hier om de consolidatietherapie met durvalumab bij lokaal gevorderde NSCLC). Het is naar inschatting van de beroepsgroep aannemelijk dat er door uitbreiding naar de adjuvante setting meer patiënten met NSCLC met een PD-(L)1-remmer zullen worden behandeld. Het is nog niet duidelijk of patiënten die adjuvant met een PD-(L)1-remmer zijn behandeld, opnieuw in aanmerking komen voor een PD-(L)1-remmer indien zij gemetastaseerde ziekte ontwikkelen. Het is dus ook niet goed in te schatten hoe groot de toename van de totale inzet zal zijn.

Bij **melanoom** zijn nivolumab en pembrolizumab geregistreerd voor adjuvante behandeling (na volledige resectie). Pembrolizumab is tevens geregistreerd voor de behandeling van stadium IIB en IIC melanoom na volledige resectie, maar wordt momenteel alleen vergoed voor stadium III. In 2020 en 2021 waren de kosten voor de adjuvante behandelingen inmiddels groter dan voor de behandeling van stadium IIIC/IV inoperabel melanoom, alhoewel het aantal behandelde patiënten wel kleiner was. De Horizonscan verwacht niet meer middelen met een registratie voor deze

[15] https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04866017

[16] https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04746924

[17] Voorbeelden hiervan zijn camrelizumab, sintilimab, sugemalimab, toripalimab.

[18] https://www.horizonscangeneesmiddelen.nl/binaries/content/assets/horizonscan/overzicht-patentverloop-dure-geneesmiddelen-2021.pdf

indicatie. Binnen de huidige inzet van adjuvante behandeling was de omzet in 2021 €32 miljoen, bij ongeveer 950 patiënten. De indicatieuitbreiding naar stadium IIB en IIC van pembrolizumab wordt door de Horizonscan ingeschat op €138 miljoen, bij maximaal ruim 1.500 patiënten. Deze verwachte budgetimpact is daarmee ongeveer 2,3 keer zo groot als de uitgaven van alle PD-(L)1-remmers bij melanoom over 2021 tezamen. Op basis van de declaratiegegevens zijn de kosten per patiënt voor nivolumab en pembrolizumab bij het melanoom in de adjuvante setting niet lager dan in de gemetastaseerde setting.

Bij **blaascarcinoom** is in de (neo)adjuvante setting nivolumab reeds geregistreerd (spierinvasief, na radicale resectie maar hoog risico op terugkeer, en PD-L1-expressie ≥1%). Deze indicatie wordt momenteel niet vergoed. Voor durvalumab wordt een indicatieuitbreiding verwacht voor deze indicatie. Voor deze indicatieuitbreiding schat de Horizonscan in dat het gaat om maximaal 200 patiënten en een verwacht kostenbeslag van bijna €12 miljoen.

Pembrolizumab, in combinatie met chemotherapie, is geregistreerd voor de neoadjuvante behandeling van triple-negatieve **mammacarcinoom**. De behandeling wordt voortgezet in de adjuvante setting. Hier voorziet de Horizonscan nog geen andere middelen binnen deze indicatie. Het gaat volgens de Horizonscan om maximaal 1.735 patiënten met een budgetimpact van maximaal €150 miljoen. Deze indicatie wordt momenteel niet vergoed.

Niercelcarcinoom kent een geregistreerde adjuvante indicatie met pembrolizumab, geschat volgens de Horizonscan op maximaal 540 patiënten met een budgetimpact van €48 miljoen. De Horizonscan verwacht geen andere middelen met een registratie hierbij. Deze indicatie wordt momenteel niet vergoed.

Voor **hepatocellulair carcinoom (HCC)** wordt de combinatie atezolizumab met bevacizumab verwacht voor stadium III na volledige resectie/ablatie. Daarnaast verwacht de Horizonscan durvalumab (+/- bevacizumab) in combinatie met ablatie (TACE) in patiënten met locoregionale HCC. Voor de laatstgenoemde is de verwachte budgetimpact €6,8 miljoen bij maximaal 90 patiënten.

Nivolumab is geregistreerd en vergoed voor de adjuvante behandeling van het **oesofaguscarcinoom** (slokdarm of gastro-oesofageale overgang). Voor de neoadjuvante en adjuvante setting bij het **adenocarcinoom van de maag en gastro-oesofageale overgang** wordt een indicatieuitbreiding van pembrolizumab verwacht. De Horizonscan geeft geen inschatting van het patiëntvolume of budgetimpact.

Conclusie potentiële kostenstijging door inzet (neo)adjuvante setting
Momenteel bedroegen de uitgaven in de adjuvante setting voor NSCLC en melanoom tezamen €82 miljoen. Op grond van de schattingen in de Horizonscan is, voor zover nu bekend, de totale potentiële omzet ongeveer €630 miljoen. Dat betekent dat er een potentiële stijging mogelijk is voor de inzet van PD-(L)1-remmers in de (neo)adjuvante setting van €548 miljoen. Er zal in enige mate sprake zijn van substitutie vanuit de gemetastaseerde setting, maar het potentieel aantal te behandelen patiënten zal naar verwachting door deze uitbreidingen (sterk) toenemen. Op basis van de declaratiegegevens zijn de kosten per patiënt voor nivolumab en pembrolizumab bij het melanoom in de adjuvante setting niet lager dan in de gemetastaseerde setting.

Tabel 8: Overzicht (potentiële) inzet PD-(L)1-remmers in de (neo)adjuvante setting

Indicatie	Stofnaam/Stofnamen	Verwachte budgetimpact	Verwacht aantal patiënten
NSCLC stadium IB/II/IIIA na resectie	Durvalumab (verwacht) Pembrolizumab (verwacht)	€ 275 miljoen	4.000
NSCLC adjuvant na resectie en chemotherapie	Atezolizumab bij PD-L1-expressie ≥50% (geregistreerd, niet vergoed)	?	?
Melanoom stadium IIB/IIC	Pembrolizumab (geregistreerd, niet vergoed)	€ 138 miljoen	1.500
(Neo)adjuvante behandeling van triple-negatieve mammacarcinoom	Pembrolizumab (geregistreerd, niet vergoed)	€ 150 miljoen	1.735
Niercelcarcinoom	Pembrolizumab (monotherapie, na resectie: geregistreerd, niet vergoed) Pembrolizumab (i.c.m. lenvatinib); verwacht	€ 48 miljoen	540
Blaascarcinoom (spierinvasief, na resectie, PD-L1+)	Nivolumab (geregistreerd, niet vergoed) Durvalumab (verwacht)	€ 12 miljoen	200
Hepatocellulair carcinoom (HCC) locoregionaal i.c.m. TACE	Durvalumab (+/- bevacizumab); verwacht	€ 6,8 miljoen	90
Hepatocellulair carcinoom (HCC) na resectie	Atezolizumab i.c.m. bevacizumab (verwacht)	?	?
Slokdarm / gastro-oesofageale overgang (GEJC)	Nivolumab (geregistreerd en vergoed) Pembrolizumab (maag een GEJC); verwacht	?	?

Afkortingen: NSCLC: niet-kleincellige longkanker; TACE: transarteriële chemo-embolisatie; ?: onbekend

5.3 Overige indicaties

Er worden verschillende indicatieuitbreidingen verwacht. Een aantal van deze indicatieuitbreidingen zal ingezet worden op een plek in de behandeling waarvoor momenteel al andere PD-(L)1-remmers beschikbaar zijn, bijvoorbeeld bij longkanker, melanoom en niercelkanker. Er zal dan naar verwachting vanwege substitutie geen grote macroimpact zijn op de kosten. Er worden ook indicatieuitbreidingen in de gemetastaseerde setting verwacht, of deze zijn kortgeleden beschikbaar gekomen, waarvoor momenteel nog geen PD-(L)1-remmers beschikbaar zijn. Voor de indicatieuitbreidingen anders dan NSCLC en melanoom wordt in tabel 9 (o.b.v. de Horizonscan en gegevens in bijlage 1) een overzicht gegeven van verwachte en recent beschikbare (in afgelopen jaar) indicatieuitbreidingen. Dit komt uit op, in totaal, een potentiële kostenstijging van ongeveer €187 miljoen. We verwachten hier weinig of geen substitutie, omdat het gaat om indicaties waarvoor momenteel nog geen PD-(L)1-remmers beschikbaar zijn of pas sinds kort beschikbaar zijn gekomen.

Hierbij dient te worden opgemerkt dat PD-(L)1-remmers veelvuldig worden ingezet in combinatie met andere geneesmiddelen. Bestaande of verwachte combinaties zijn met chemotherapie, zoals vaak toegepast bij de eerstelijnsbehandeling van NSCLC. Bij melanoom zijn er combinaties met andere checkpoint-inhibitors (zoals ipilimumab of tremelimumab, beide gericht tegen CTLA4, of relatlimab, gericht tegen LAG-3). Ook zijn er verschillende combinaties met de tyrosine-kinaseremmers (TKI's) zoals cabozantinib, lenvatinib en axitinib, die vaak worden toegepast bij niercelcarcinoom. Tot slot bestaan combinaties met bevacizumab, gericht tegen VEGF, bij verschillende indicatiegebieden. Voor deze middelen worden ook kosten gemaakt, maar zijn niet meegenomen in het kostenoverzicht.

Bij **melanoom** is de combinatie nivolumab+ipilimumab al geruime tijd op de markt. Recent is ook de combinatie nivolumab+relatlimab (bij PD-L1-expressie <1%) geregistreerd. Deze behandeling is in de 'sluis' voor dure geneesmiddelen geplaatst. Voor de eerstelijnsbehandeling van gevorderd melanoom verwacht de Horizonscan de combinatie pembrolizumab met lenvatinib, bij maximaal 744 patiënten en een maximale budgetimpact van €67 miljoen. De waarde van deze combinatie in vergelijking met de bestaande behandeling is nog niet duidelijk; mogelijk zal een deel hiervan substitutie zijn.

Bij het **niercelcarcinoom** zijn al verschillende eerstelijns combinatietherapieën beschikbaar. Het gaat dan om:

- avelumab in combinatie met axitinib
- nivolumab in combinatie met ipilimumab
- nivolumab in combinatie met cabozantinib
- pembrolizumab in combinatie met lenvatinib
- pembrolizumab in combinatie met axitinib

Over de inzet van de beschikbare combinatietherapieën bij het niercelcarcinoom stelt de NVMO namens de richtlijncommissie: "Het lijkt echter nu al duidelijk dat het niet eenvoudig zal zijn om tot een eenduidig advies [met betrekking tot het optimaliseren van behandelkeuzes] te komen. De mogelijkheden voor tweedelijnsbehandeling en de prijsstelling zouden uiteindelijk in belangrijke mate kunnen meewegen bij het maken van een keuze voor eerstelijns combinatiebehandeling."[19] De Horizonscan verwacht momenteel geen andere combinatietherapieën bij het niercelcarcinoom.

De Horizonscan verwacht voor de eerstelijns inzet van het gemetastaseerd niercelcarcinoom (gebaseerd op de indicatieuitbreiding van pembrolizumab in combinatie met lenvatinib) een maximaal patiëntvolume van 466, en een budgetimpact van €42 miljoen. In 2021, toen nog niet alle combinatietherapieën op de markt waren, was de totale budgetimpact van PD-(L)1-remmers die in combinatie met andere middelen worden gegeven voor de eerstelijnsbehandeling van het gemetastaseerd niercelcarcinoom ongeveer €12,5 miljoen. Op basis van het in de Horizonscan verwachte patiëntvolume en budgetimpact is het dus aannemelijk dat hier de komende jaren nog een stijging van de inzet zal plaatsvinden. De financiële impact hiervan is te ramen op grond van bovenstaande op €29,5 miljoen.

Het onderzoeksbureau SiRM heeft op verzoek van de NVZ in 2021 een kostenprognose gemaakt voor de dure geneesmiddelen voor de komende 4-5 jaren. Hierbij is, in tegenstelling tot de informatie die in de Horizonscan gedeeld wordt, ook rekening gehouden met substitutie-effecten. SiRM verwacht dat in de periode tussen 2021 en 2026 een kostenstijging door indicatieuitbreidingen van €265 miljoen voor pembrolizumab en €157 miljoen voor durvalumab. Deze twee middelen samen zijn volgens SiRM in de genoemde periode verantwoordelijk voor de helft van de totale bruto kostenstijging door indicatieuitbreidingen.[20]

Indicatieuitbreidingen waarvoor geen registratie of vergoeding (meer) wordt verwacht

Voor een aantal verwachte indicatieuitbreidingen wordt door de registratiehouder geen registratie of vergoeding in Nederland verwacht vanwege onvoldoende effectiviteit. Voor durvalumab gaat het om de indicaties NSCLC

[19] Bex et al (2022) De opties voor eerstelijnsbehandeling bij gemetastaseerd RCC. Medische Oncologie april 2022;37

[20] SiRM (2022) Een steeds groter stuk van de taart. Via https://www.sirm.nl/docs/Uitgavenprognose-add-on-geneesmiddelen-hoofdrapport-juli-2022.pdf

(eerstelijnsbehandeling monotherapie en combinatie met tremelimumab/chemotherapie), blaascarcinoom (€47 miljoen), 'extensive stage'-kleincellig longcarcinoom (€35 miljoen), hepatocellulair carcinoom (in combinatie met tremelimumab; €4,4 miljoen) en galwegcarcinoom (€22,3 miljoen). Dit geldt ook voor de behandeling van het gemetastaseerd castratierefractair prostaatcarcinoom met pembrolizumab. De raming was dat er maximaal 3000 patiënten voor in aanmerking zouden komen met een budgetimpact van €270 miljoen, maar de fabrikant geeft aan geen registratie te verwachten. Deze indicatieuitbreidingen zijn daarom in de schattingen niet meegenomen.

Conclusie overige indicaties
Nieuwe verwachte indicatieuitbreidingen of indicatieuitbreidingen die in het afgelopen jaar beschikbaar zijn gekomen en waarvoor op dit moment geen PD-(L)1-remmer vergoed wordt, leiden naar verwachting tot een kostenstijging van €187 miljoen. Bij het niercelcarcinoom wordt een kostenstijging verwacht van €29 miljoen op basis van een nog toenemende marktpenetratie. Dit maakt tezamen dat voor de indicaties in de gemetastaseerde setting een potentiële kostenstijging van €216 miljoen mogelijk is. We verwachten hier weinig of geen substitutie, omdat het gaat om indicaties waarvoor momenteel nog geen PD-(L)1-remmers beschikbaar zijn of pas sinds kort beschikbaar zijn gekomen.

Tabel 9: Overzicht verwachte of in het afgelopen jaar beschikbaar gekomen indicatieuitbreidingen, waarvoor nu nog geen van de beschikbare PD-(L)1-remmers geïndiceerd zijn (o.b.v. bijlage 3)

Stofnaam/stofnamen	Indicatie	Verwachte budgetimpact	Verwacht aantal patiënten
Pembrolizumab	Tripelnegatief mammacarcinoom (irresectabel of gemetastaseerd)	€ 32.000.000	335
Pembrolizumab, nivolumab	Plaveiselcelcarcinoom van de slokdarm en HER2-negatief adenocarcinoom van de oesofageale overgang en van de maag	€ 24.750.000	260-290
Pembrolizumab i.c.m. trastuzumab	HER2-positief adenocarcinoom van de oesofageale overgang en van de maag	Onbekend	Onbekend
Pembrolizumab	Cervixcarcinoom	€ 6.750.000	70-80
Pembrolizumab i.c.m. lenvatinib	Endometriumcarcinoom	€ 4.050.000	40-50
Dostarlimab	Ovariumcarcinoom	€ 29.790.000	662
Durvalumab	'Limited stage' kleincellig longcarcinoom	€ 34.425.000	510
	Locoregionaal hepatocellulair carcinoom, TACE (+/- bevacizumab) i.c.m. TACE	€ 6.800.000	60-90
Pembrolizumab	Hoofd-hals lokaal gevorderd	€ 33.750.000	375
Pembrolizumab	Galwegen eerste lijn	€ 22.320.000	248

5.4 Marktontwikkelingen t.a.v. gepast gebruik van PD-(L)1-remmers

Er is een aantal ontwikkelingen gaande gericht op het gepast gebruik van PD-(L)1-remmers. Zij zijn gericht op het beperken van het volume dat gebruikt wordt in een behandeling. Deze kunnen worden onderverdeeld in activiteiten gericht op de dosering, en activiteiten gericht op de gebruiksduur.

Dosering van PD-(L)1-remmers
De NVMO heeft in juli 2021 samen met de Nederlandse Vereniging voor Ziekenhuisapothekers (NVZA) een hybride doseeradvies opgesteld voor nivolumab en pembrolizumab. De adviezen bestaan uit een combinatie van doseren op lichaamsgewicht en met een vaste dosering. Tevens wordt gebruik gemaakt van dose-capping (het afronden van de individuele dosering op basis van de inhoud van

een flacon en dose-banding (het vaststellen van een dosering voor een bepaalde bandbreedte binnen het patiëntencohort). Met deze doseeradviezen geeft de beroepsgroep invulling aan 'maatschappelijk handelen'. Recent heeft ook de NVALT dit doseeradvies onderschreven. Binnen het programma Gepast Gebruik Dure Geneesmiddelen is het opgenomen in de inventarisatie en geclassificeerd als gereed voor landelijke implementatie.[21] Het zal daartoe opgenomen worden in de ZEGG-implementatiekalender. Indien deze doseeradviezen in de praktijk worden opgevolgd kunnen jaarlijks tientallen miljoenen euro's worden bespaard bij minimaal dezelfde klinische uitkomsten. Voor de overige PD-(L)1-remmers is (vooralsnog) geen doseeradvies gemaakt.

Gebruiksduur van PD-(L)1-remmers
Er zijn diverse doelmatigheidsstudies gaande waarin wordt onderzocht of PD-(L)1-remmers doelmatiger kunnen worden ingezet. Bijvoorbeeld door te onderzoeken of deze korter gebruikt kunnen worden zonder dit ten koste gaat van de effectiviteit (non-inferioriteitsstudies).

Voorbeelden van doelmatigheidsstudies met PD-(L)1-remmers:

Safe stop:[22] een wetenschappelijke studie naar het eerder staken van nivolumab of pembrolizumab bij patiënten met gevorderd melanoom. Onderzocht wordt of het eerder stoppen van de behandeling bij patiënten die een tumorrespons bereiken net zo goed is als de standaard 2 jaar behandelen.
Ave-Short:[23] Voor avelumab, dat gebruikt wordt bij blaaskanker, is de beroepsgroep direct na opname in het verzekerde pakket een doelmatigheidsstudie gestart om te bezien of dezelfde behandelresultaten kunnen worden behaald met een kortere behandelduur en of het mogelijk is te voorspellen welke patiënten op het middel zullen reageren
Dedication-1:[24] Een Nederlandse studie die onderzoekt of een lagere dosis pembrolizumab (75%) bij de behandeling van NSCLC even effectief is als de gebruikelijke dosering.

Inzet bij de juist patiënt
Daarnaast hebben wij in de monitor sluisgeneesmiddelen in de praktijk[25] verder onderzoek aanbevolen naar biomarkers die kunnen voorspellen bij welke patiënten een behandeling met een PD-(L)1-remmer aanslaat. Bij veel patiënten heeft de behandeling geen effect, terwijl dit wel tot hogere kosten voor de zorg leidt.

5.5 Conclusie marktontwikkelingen

Op grond van de informatie die beschikbaar is via de Horizonscan wordt een grote groei van de inzet van PD-(L)1-remmers verwacht. Dit komt met name door inzet in de adjuvante en neoadjuvante setting van met name NSCLC, melanoom, mammacarcinoom en niercelcarcinoom. Er is sprake van een potentiële stijging van de omzet van PD-(L)1-remmers in de (neo)adjuvante setting van €548 miljoen. Er zal in enige mate sprake zijn van substitutie vanuit de gemetastaseerde setting, maar het potentieel aantal te behandelen patiënten zal naar verwachting door deze uitbreidingen (sterk) toenemen.

Voor de overige indicatieuitbreidingen is het lastiger om goed in te schatten of het

[21] Klim op schouders van reuzen! - Inventarisatie van gepast gebruik dure geneesmiddelen interventies - SiRM
[22] Safe Stop: eerder stoppen met immunotherapie bij melanoom - Nieuws - Erasmus MC
[23] AVE-Short (blaas, 1e lijn) - Stichting DUOS
[24] https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04909684
[25] Monitor sluisgeneesmiddelen in de praktijk 2021, Zorginstituut. www.zorginstituut.nl

gaat om potentiële substitutie (van al bestaande PD-(L)1-remmers) of een toename van de te behandelen patiëntenpopulatie daar waar er al PD-(L)1-remmers beschikbaar zijn voor die indicatie. De Horizonscan biedt hier geen inzicht in. Niet kan worden uitgesloten dat ook indicatieuitbreidingen binnen al (voor andere PD-(L)1-remmers) beschikbare indicaties, door de specifieke positionering, of bepaalde combinatiebehandeling, ook tot een toename van het aantal te behandelen patiënten zal leiden. Eveneens kan de marktpenetratie van middelen bij al geregistreerde indicaties, zoals bij het niercelcarcinoom, nog toenemen. Tot slot kan het behandellandschap ook worden beïnvloed door het beschikbaar komen van andere middelen dan PD-(L)1-remmers.

Nieuwe verwachte indicaties of indicaties die in het afgelopen jaar beschikbaar zijn gekomen en waarvoor op dit moment geen PD-(L)1-remmer vergoed wordt, leiden naar verwachting tot een kostenstijging van €187 miljoen. Bij het niercelcarcinoom wordt een kostenstijging verwacht van €29 miljoen op basis van een nog toenemende marktpenetratie. Dit maakt tezamen dat voor de indicaties in de gemetastaseerde setting een potentiële kostenstijging van €216 miljoen mogelijk is. We verwachten hier weinig of geen substitutie, omdat het gaat om indicaties waarvoor momenteel nog geen PD-(L)1-remmers beschikbaar zijn of pas sinds kort beschikbaar zijn gekomen. Ook kunnen middelen anders dan PD-(L)1-remmers beschikbaar komen en het behandellandschap beïnvloeden. Dit is in de analyse niet meegenomen.

Bij veel indicatieuitbreidingen gaat het om combinatiebehandelingen. De voorgaande beschouwing gaat enkel uit van de kosten van de PD-(L)1-remmers. De combinatiebehandeling kan fors duurder uitpakken, zeker wanneer het gaat om behandelingen met andere immuuntherapieën en bij combinaties met een tyrosinekinaseremmer (TKI). Daarnaast is hier uitsluitend naar de geneesmiddelkosten gekeken. De toedienkosten (deze middelen worden intraveneus toegediend in het ziekenhuis) zijn hierbij eveneens buiten beschouwing gelaten.

In 2022 zijn er verschillende indicatieuitbreidingen geweest van de bestaande PD-(L)1-remmers. Het aantal behandelde patiënten en de daarmee gemoeide kosten zijn nog niet inzichtelijk via de declaratiedata. De verwachting is daarom dat de kosten in 2022 hoger zullen uitvallen in vergelijking met 2021. Nog niet alle indicatieuitbreidingen zijn echter al tot het verzekerde pakket toegelaten. Een inschatting van de stijging voor 2022 is daarom nog niet goed te maken.

De nieuwe PD-(L)1-remmers die mogelijk op de markt komen, zullen het aanbod binnen deze klasse middelen verder verbreden. Op basis van de Horizonscan zullen deze in eerste instantie gepositioneerd worden binnen indicatiegebieden waar al andere PD-(L)1-remmers beschikbaar zijn. De prijsstelling van deze middelen is nog niet bekend. Er zijn biosimilars voor nivolumab en pembrolizumab in ontwikkeling, maar het patent van nivolumab loopt pas af in 2028 en dat van pembrolizumab in 2030. Gezien de relatief recente toelating tot de markt van de PD-(L)1-remmers is mogelijke prijsdaling door aflopen van patenten dus voorlopig nog niet aan de orde.

Momenteel zijn de beschikbare PD-(L)1-remmers allen monoklonale antilichamen. Andere moleculen zijn in ontwikkeling, echter voor zover bekend nog niet in klinisch onderzoek toegepast.[26,27] Het is van belang deze ontwikkelingen te volgen in de context van potentiële besparingen door patentverloop en de ontwikkeling van

[26] Ai *et al.* (2020) Research Status and Outlook of PD-1/PD-L1 Inhibitors for Cancer Therapy. Drug Des Devel Ther 14:3625

[27] Acúrcio *et al.* (2022) Therapeutic targeting of PD-1/PD-L1 blockade by novel small-molecule inhibitors recruits cytotoxic T cells into solid tumor microenvironment. Journal For Immunotherapy of Cancer 10:e004695

biosimilars van de huidige beschikbare middelen.

Marktontwikkeling t.a.v. gepast gebruik
Er zijn diverse doelmatigheidsstudies gaande waarin onderzocht wordt of de gebruiksduur van PD-(L)1-remmers korter kan of de dosering lager zonder dat dit ten koste gaat van de effectiviteit. Deze initiatieven kunnen van grote betekenis zijn voor de individuele patiënt (niet onnodig lang behandelen en minder bijwerkingen), maar ook voor de collectieve uitgaven kan het stimuleren van doelmatigheidsonderzoek naar passende inzet van PD-(L)1-remmers potentieel een grote kostenbesparing betekenen.

6 Beschouwing

Om een besluit te motiveren over het wel of niet voortzetten van de bestaande financiële arrangementen van de PD-(L)1-remmers, die eind 2023 aflopen, heeft het ministerie van VWS het Zorginstituut gevraagd

- of, en in welke mate, verschillende PD-(L)1-remmers onderling uitwisselbaar zijn,
- hoe het behandellandschap eruit ziet en
- wat de toekomstige marktontwikkelingen kunnen zijn.

Bij de beantwoording van de vraag van VWS over de uitwisselbaarheid hebben we ons gericht op de indicaties longkanker en melanoom, omdat de uitgaven en patiëntenaantallen voor deze indicaties verreweg het grootst zijn. Wij beschouwen middelen als uitwisselbaar indien het voor het overgrote deel van de patiënten niet of nauwelijks verschil maakt welk van de PD-(L)1-remmers wordt ingezet. Met andere woorden: indien er voor een groot deel van de patiënten geen aangetoonde verschillen in termen van gunstige en/of ongunstige effecten zijn die de keuze voor een bepaalde PD-(L)1-remmer in de praktijk beïnvloeden. Gezien de vraagstelling van VWS in het licht van de motivatie voor wel of niet voortzetten van de prijsarrangementen hoeven de middelen voor het vaststellen van uitwisselbaarheid niet volkomen uitwisselbaar te zijn. Er kunnen redenen zijn waarom, op individueel niveau, uitgeweken moet worden naar een alternatief middel.

Het Zorginstituut heeft in het verleden beoordelingen uitgevoerd van indicaties van de beschikbare PD-(L)1-remmers, voor zover deze in de sluis zijn geplaatst. Andere indicaties waarvoor deze middelen beschikbaar zijn, zijn gezamenlijk door zorgverzekeraars beoordeeld. We verwachten niet dat de effectiviteit van deze middelen, op basis van de recentste inzichten een ander beeld van de effectiviteit zullen tonen. We hebben daarom als onderdeel van dit advies geen individuele (her)beoordelingen uitgevoerd over de (kosten)effectiviteit, maar hebben ons gericht op de vragen die zijn gesteld over de onderlinge uitwisselbaarheid.

6.1 Analyse onderlinge uitwisselbaarheid

Direct vergelijkende studies die therapeutische gelijkwaardigheid kunnen onderbouwen tussen de PD-(L)1-remmers ontbreken. Verschil in opzet van de uitgevoerde klinische studies bemoeilijken daarnaast conclusies over de uitwisselbaarheid op basis van een indirecte vergelijking. Daarnaast zijn sommige van de middelen in verschillende combinatietherapieën onderzocht wat de onderlinge vergelijking van gunstige en ongunstige effecten verder bemoeilijkt.

De beschikbare (netwerk)meta-analyses geven ook geen definitief antwoord op het vraagstuk van de uitwisselbaarheid, omdat deze niet hebben kunnen corrigeren voor de verschillen in termen van opzet, in inclusie van patiënten tussen studies etc. Kortom, door het ontbreken van regie op de registratiestudies, waarbij onderzoek met PD-(L)1-remmers in verschillende patiëntenpopulaties en in verschillende combinatietherapieën plaatsvindt, is het praktisch onmogelijk om uitwisselbaarheid van deze middelen onomstotelijk te kunnen aantonen. Dit is niet alleen problematisch voor het pakketbeheer, maar ook voor artsen om in richtlijnen een goed onderbouwde uitspraak op het gebied van effectiviteit te kunnen doen over welke behandeling de beste optie is bij de verschillende indicatiegebieden. Meer regie op de uitgevoerde klinische studies kan helpen om in de toekomst vraagstukken over uitwisselbaarheid beter te ondersteunen.

Tegelijkertijd komt uit het literatuuronderzoek naar voren dat er geen duidelijke aanwijzingen zijn voor klinisch relevante verschillen in gunstige en ongunstige effecten tussen de verschillende PD-(L)1-remmers in monotherapie. Dit bevestigt ook de praktijk, zoals verwoord door de beroepsgroep, dat andere overwegingen dan effectiviteit of bijwerkingen de doorslag geven bij een keuze voor een PD-(L)1-remmer (als monotherapie), zoals lager toedieningsfrequentie, haalbaarheid biomarker, enz.

Wij constateren op basis van onze analyses dat slechts voor een beperkt aantal subindicaties binnen de behandeling van longkanker en melanoom er sprake is van onderlinge uitwisselbaarheid van PD-(L)1-remmers als monotherapie. Voor de patiënt relevante verschillen in effectiviteit en veiligheid zijn voor deze middelen niet aangetoond. De omvang van de patiëntenpopulatie waarbij we kunnen vaststellen dat er sprake is van uitwisselbaarheid is daarmee, gezien het huidige behandellandschap van de PD-(L)-remmers en de toekomstige registratie-uitbreidingen en uitbreiding naar eerdere behandellijnen, relatief beperkt.

6.2 Analyse marktontwikkelingen

De geschetste toekomstige ontwikkelingen in de registratie maken daarnaast duidelijk dat het aantal patiënten dat behandeld zal gaan worden met PD-(L)1-remmers nog enorm kunnen gaan toenemen en daarmee de uitgaven voor de inzet van deze middelen sterk kunnen gaan stijgen. De keuzes die gemaakt worden over de inzet van deze middelen in de adjuvante setting zullen grote impact hebben.

De grootste groei wordt daarbij verwacht bij de inzet als (neo)adjuvante therapie bij met name NSCLC, melanoom, mamma- en niercelcarcinoom. Op basis van de Horizonscan gaat het voor enkel deze indicatiegebieden in totaal om €630 miljoen. In 2021 bedroegen de uitgaven in deze setting voor NSCLC en melanoom samen ca. €82 miljoen. Dit betekent een potentiele toename van de kosten van €548 miljoen. Er zal in enige mate sprake zijn van substitutie vanuit de gemetastaseerde setting, maar het potentieel aantal te behandelen patiënten zal naar verwachting door deze uitbreidingen (sterk) toenemen. Momenteel worden nog niet alle reeds geregistreerde (neo)adjuvante behandelingen met een PD-(L)1-remmer vergoed. Het is niet goed in te schatten of deze in de toekomst wel vergoed gaan worden.

Nieuwe verwachte indicaties of indicaties die in het afgelopen jaar beschikbaar zijn gekomen en waarvoor op dit moment geen PD-(L)1-remmer vergoed wordt, leiden naar verwachting tot een kostenstijging van €187 miljoen. Bij het niercelcarcinoom wordt een kostenstijging verwacht van €29 miljoen op basis van een nog toenemende marktpenetratie. Dit maakt tezamen dat voor de indicaties in de gemetastaseerde setting een potentiële kostenstijging van €216 miljoen mogelijk is.

Niet kan worden uitgesloten dat ook indicatieuitbreidingen binnen al (voor andere PD-(L)1-remmers) beschikbare indicaties, door de specifieke positionering, of bepaalde combinatiebehandeling, ook tot een toename van het aantal te behandelen patiënten zal leiden, zoals hierboven genoemd bij het niercelcarcinoom. Ook kunnen middelen anders dan PD-(L)1-remmers beschikbaar komen en het behandellandschap beïnvloeden. Dit is in de analyse niet meegenomen.

Er zijn biosimilars voor nivolumab en pembrolizumab in ontwikkeling, maar het patent van nivolumab loopt pas af in 2028 en dat van pembrolizumab in 2030. Gezien de relatief recente toelating tot de markt van de PD-(L)1-remmers is mogelijke prijsdaling door aflopen van het patent dus voorlopig nog niet aan de orde.

Voor zover gekomen kan worden tot een uitspraak over de onderlinge uitwisselbaarheid voor de huidige indicaties zal deze door de geschetste ontwikkelingen in het behandellandschap van de PD-(L)1-remmers al snel achterhaald zijn.

Door veldpartijen worden diverse activiteiten ontplooid die gericht zijn op het verminderen van het gebruikte volume zonder dat dit de effectiviteit vermindert. Dit gebeurt voor sommige van de middelen, bij sommige van de indicaties. Mogelijk zou dit op meer systematische wijze en met (meer) steun vanuit de overheid kunnen gebeuren. Hoe groot de impact van deze doelmatigheidsacties zal zijn is nog moeilijk te overzien. Het zal er in ieder geval niet voor zorgen dat er de komende jaren geen financiële arrangementen voor deze middelen meer nodig zal zijn.

6.3 Stakeholderonderzoek

Bij diverse stakeholders bestaat weerstand bij het beschouwen van de onderlinge uitwisselbaarheid van de PD-(L)1-remmers. Het merendeel van de fabrikanten is van oordeel dat alleen kan worden gesproken van uitwisselbaar indien er sprake is van aangetoonde gelijkwaardigheid in klinische studies. Ook de patiënten geven meer gewicht aan aangetoonde gelijkwaardigheid en de keuze die de behandelend arts voor een bepaalde behandeling maakt. Er kan, aldus de patiëntenvertegenwoordigers, veel onrust ontstaan wanneer de uitwisselbaarheid niet voldoende wordt onderbouwd en daarmee alleen lijkt te worden ingegeven door het behalen van financiële doelstellingen.

De behandelaren konden zich vinden in de definitie die het Zorginstituut hanteert voor uitwisselbaarheid. In de praktijk worden ook pragmatische keuzes gemaakt tussen middelen, bijvoorbeeld op basis van doseringsfrequentie. Deze pragmatische keuzes hoeven echter een uitspraak over onderlinge uitwisselbaarheid ten behoeve van het behalen van financiële doelstellingen niet in de weg te staan. De beroepsgroep (NVMO) is van mening dat scherpe keuzes vanuit de politiek nodig zijn vanwege de hoge kosten. Deze discussie over deze keuzes moet buiten de spreekkamer worden gehouden. De beroepsgroep pleit voor een brede maatschappelijke discussie.

6.4 Conclusie

Op grond van bovenstaande concludeert het Zorginstituut dat onderlinge uitwisselbaarheid op dit moment te weinig handvatten biedt voor een eventuele prijsonderhandeling of voor de inzet op een preferent middel. Dit betekent ook dat er voor het decentraal beleggen van een eventuele prijsonderhandeling er te weinig concurrentie is, omdat de uitwisselbaarheid slechts voor een beperkte patiëntenpopulatie potentieel aanwezig is.

Desalniettemin zijn, gezien de huidige uitgaven en verwachte stijging van de macrokosten door de uitbreiding naar eerdere behandellijnen en de uitbreiding met een groot aantal geregistreerde indicaties en middelen, prijsonderhandelingen na het aflopen van het bestaande prijsarrangement van de PD-(L)1-remmers nog steeds gerechtvaardigd. Door de hoge kosten en verwachte grote stijging daarvan kan immers verdringing van andere zorg optreden, waarbij de belangen van patiënten met andere aandoeningen, die ook graag willen dat hun behandeling wordt vergoed, worden geschaad. Ook kan de betaalbaarheid van de zorg en het verzekerde pakket in het geding komen.

Omdat er, daar waar indicaties overlappen, geen meerwaarde is aangetoond op het gebied van effectiviteit tussen de verschillende middelen, is dit geen rechtvaardiging

voor prijsdifferentiatie tussen de middelen. Daar waar de indicaties niet overlappen is eveneens prijsonderhandeling aangewezen om kosteneffectieve inzet te garanderen. Daarbij zijn de ontwikkelkosten voor de middelen met de grootste omzet door de fabrikanten waarschijnlijk terugverdiend. Daarom is een grotere prijskorting dan die in het verleden is overeengekomen gerechtvaardigd.

Verder benadrukt het Zorginstituut het belang van doelmatige inzet van deze middelen. De initiatieven die de oncologen en apothekers op het gebied van doelmatigheidsinitiatieven ontplooien (zoals hybride doseren), kunnen leiden tot een aanzienlijke kostenbesparing en bijdragen aan passende zorg. Ook studies naar het verkorten van de duur van de behandeling, of studies die bijdragen aan een betere selectie van patiënten die baat kunnen hebben bij de behandeling met PD-(L)1-remmers kunnen hieraan bijdragen. We constateren dat er onvoldoende prikkels zijn voor fabrikanten om dergelijk onderzoek te doen.

6.5 Advies

Met inachtneming van bovenstaande adviseert Zorginstituut Nederland, mede op basis van de aanbevelingen van de Adviescommissie Pakket van het Zorginstituut, als volgt:

- Sluit per product een centraal onderhandeld financieel (vervolg)arrangement af
- Stimuleer gepast gebruik en faciliteer meer doelmatigheidsonderzoek door de beroepsgroep, alsmede de hierbij benodigde dataverzameling en implementatie

We adviseren om het volgende mee te wegen bij het afsluiten van nieuwe financiële arrangementen:

- Daar waar de geregistreerde indicaties van de verschillende PD-(L)1-remmers overlappen, is geen duidelijke meerwaarde aangetoond van het ene middel ten opzichte van het andere middel en is er ook geen rechtvaardiging voor een onderscheid in prijs;
- Daar waar de indicaties niet overlappen, is eveneens prijsonderhandeling aangewezen, om kosteneffectieve inzet te garanderen;
- Doordat de ontwikkelkosten voor de middelen met de grootste omzet waarschijnlijk zijn terugverdiend en ook de ontwikkelkosten en het ontwikkelrisico voor indicatie-uitbreidingen kleiner zijn dan bij de introductie van deze middelen, is een grotere prijskorting dan die in het verleden is overeengekomen gerechtvaardigd;
- Bij de middelen met grote (verwachte) omzet is een prijs-volumeafspraak en/of een prijsplafond aangewezen als onderdeel van het financieel arrangement.
- Longkanker en melanoom vormen tezamen het grootste deel van de indicaties, de overige indicaties tezamen dragen op dit moment voor ongeveer 15% bij aan het macrobudget voor deze middelen;
- Veel PD-(L)1-remmers worden in combinatie met andere dure geneesmiddelen toegediend, wat tot een verdere kostenstijging kan leiden.

Bijlage 1 Overzicht geregistreerde indicaties PD-(L)1-remmers

stofnaam Merknaam Fabrikant (jaartal van in de handel zijn) Aangrijpingspunt	Geregistreerde indicaties (bron: Farmacotherapeutisch Kompas)
nivolumab Opdivo® Bristol Meyers Squibb (2015) PD1-remmer	**Melanoom** • Gevorderd (inoperabel of gemetastaseerd) melanoom bij volwassenen, als monotherapie óf in combinatie met ipilimumab • Adjuvante behandeling van melanoom waar de lymfeklieren bij betrokken zijn, of bij gemetastaseerde ziekte na complete resectie, bij volwassenen als monotherapie. **Niet-kleincellig longcarcinoom (NSCLC)** • Gemetastaseerd NSCLC bij volwassenen met tumoren zónder sensibiliserende EGFR-mutatie of ALK-translocatie, als eerstelijnsbehandeling in combinatie met met ipilimumab en chemotherapie die platina bevat. • Lokaal gevorderd of gemetastaseerd NSCLC bij volwassenen, als monotherapie na eerdere behandeling met chemotherapie. **Maligne pleuraal mesothelioom (MPM)** • Inoperabel maligne pleuraal mesothelioom bij volwassenen, als eerstelijnsbehandeling in combinatie met met ipilimumab. **Niercelcarcinoom (RCC)** • Gevorderd RCC bij volwassenen na een eerdere behandeling, als monotherapie. • Gevorderd RCC met intermediair/ongunstig risicoprofiel bij volwassenen, als eerstelijnsbehandeling in combinatie met ipilimumab. • Gevorderd RCC bij volwassenen, als eerstelijnsbehandeling in combinatie met cabozantinib **Klassiek Hodgkin-lymfoom (cHL)** • Recidiverend of refractair cHL bij volwassenen als monotherapie ná autologe stamceltransplantatie (ASCT) en behandeling met brentuximab vedotine. **Plaveiselcelcarcinoom van het hoofd-/halsgebied (SCCHN)** • Recidiverend of gemetastaseerd SCCHN bij volwassenen, als monotherapie na vertoonde ziekteprogressie tijdens of na behandeling met chemotherapie die platina bevat. **Urotheelcarcinoom** • Lokaal gevorderd inoperabel of gemetastaseerd urotheelcarcinoom bij volwassenen, als monotherapie na falen van chemotherapie die platina bevat. • Adjuvante behandeling van spierinvasief urotheelcarcinoom (MIUC) met een tumorcel-PD-L1-expressie ≥1% en veel kans op terugkeer van de ziekte na radicale resectie van MIUC, als monotherapie. **Mismatch-repair-deficiënt (dMMR) of microsatellietinstabiliteit-hoog (MSI-H) colorectaalcarcinoom (CRC)** • Gemetastaseerd dMMR of MSI-H CRC bij volwassenen na eerdere behandeling met chemotherapie die een fluoropyrimidine bevat, in combinatie met ipilimumab

	Oesofageaal plaveicelcelcarcinoom (OSCC) • Inoperabel, gevorderd, recidiverend of gemetastaseerd OSCC met een tumorcel-PD-L1-expressie ≥ 1%, als eerstelijnsbehandeling in combinatie met ipilimumab óf chemotherapie die fluoropyrimidine en platina bevat. • Inoperabel, gevorderd, recidiverend of gemetastaseerd OSCC bij volwassenen, als monotherapie na eerdere behandeling met chemotherapie die fluoropyrimidine en platina bevat. **Carcinoom van de oesofagus of gastro-oesofageale overgang (OC of GEJC)** • Adjuvante behandeling van OC of GEJC bij volwassenen, nadat bij eerdere neoadjuvante behandeling met chemoradiotherapie nog pathologische restziekte is aangetoond, als monotherapie. **Adenocarcinoom van de maag, gastro-oesofagele overgang (GEJC) of oesofagus** • Eerstelijnsbehandeling van HER2-negatief gevorderd of gemetastaseerd adenocarcinoom van de maag, gastro-oesofageale overgang of oesofagus bij volwassenen, bij wie de tumorgen PD-L1-expressie vertonen met een CPS (combined positive score) ≥ 5, in combinatie met fluoropyrimidine- en platinabevattende chemotherapie [Off-label: volwassen patiënten met lokaalgevorderde of gemetastaseerde solide tumoren welke deficiënt zijn in mismatch repair (dMMR) of microsatelliet instabiliteit (MSI) vertonen en die gefaald hebben op de standaardbehandeling(en) of waarbij geen standaardbehandeling bestaat of geïndiceerd is.]

pembrolizumab
Keytruda®
 	
Merck Sharp & Dohme (2015)
 	
PD-1-remmer
	Hoge microsatellietinstabiele (MSI-H) of 'mismatch-repair'-deficiënte (dMMR) tumoren
	• <u>Colorectaalcarcinoom (CRC)</u>
	  ○ eerstelijnsbehandeling van gemetastaseerd MSI-H of dMMR CRC bij volwassenen, als monotherapie.
	  ○ inoperabel of gemetastaseerd MSI-H of dMMR CRC na eerdere combinatietherapie die fluoropyrimidine bevat.
	• <u>Niet-colorectaalcarcinomen</u>
	  ○ gevorderd of recidiverend MSI-H of dMMR endometriumcarcinoom bij volwassenen met ziekteprogressie tijdens of na eerdere behandeling met therapie die platina bevat, ongeacht de behandelfase, en die niet in aanmerking komt voor curatieve chirurgie of bestraling, als monotherapie.
	  ○ inoperabel of gemetastaseerd MSI-H of dMMR maagcarcinoom, dunnedarmdarmcarcinoom of galweg- of galblaascarcinoom met ziekteprogressie tijdens of na ten minste één eerdere behandeling.
	Endometriumcarcinoom (EC)
	• in combinatie met lenvatinib voor gevorderd of terugkerend EC, bij volwassenen met ziekteprogressie tijdens of na eerdere behandeling met platinumbevattende therapie, die niet in aanmerking komen voor curatieve chirurgie of bestraling.
	Hodgkin-lymfoom (cHL)
	• recidief of refractair klassiek cHL bij volwassenen en kinderen ≥ 3 jaar bij wie autologe stamceltransplantatie (ASCT) heeft gefaald óf na minstens twee eerdere behandelingen indien ASCT niet in aanmerking komt, als monotherapie.
	Hoofd-halsplaveiselcelcarcinoom (HNSCC)
	• recidiverend of gemetastaseerd HNSCC mét PD-L1-expressie met TPS ≥ 50% en met progressie tijdens of na platinumbevattende chemotherapie bij

	volwassenen, als monotherapie; • eerstelijnsbehandeling van gemetastaseerd of inoperabel recidiverend HNSCC bij volwassenen bij wie de tumoren een PD-L1-expressie vertonen met een 'combined positive score' (CPS) ≥ 1, als monotherapie of in combinatie met 5-fluoro-uracil (systemisch) en platinabevattende chemotherapie. **Melanoom** • gevorderd (inoperabel of gemetastaseerd) maligne melanoom van de huid bij volwassenen en kinderen ≥ 12 jaar, als monotherapie; • als adjuvante behandeling van stadium IIB, stadium IIC of stadium III melanoom zijn en waarbij complete resectie heeft plaatsgevonden bij volwassenen en kinderen ≥ 12 jaar, als monotherapie. **Niercelcarcinoom (RCC)** • eerstelijnsbehandeling van gevorderd RCC bij volwassenen, in combinatie met axitinib óf lenvatinib. • adjuvante behandeling van RCC bij volwassenen met meer kans op een recidief na nefrectomie of na nefrectomie en resectie van gemetastaseerde laesies, als monotherapie. **Niet-kleincellig longcarcinoom (NSCLC)** • eerstelijnsbehandeling van gemetastaseerd NSCLC met PD-L1-expressie met een 'tumor proportion score' (TPS) ≥ 50% zonder EGFR- of ALK-positieve tumormutaties bij volwassenen, als monotherapie; • lokaal gevorderd of gemetastaseerd NSCLC mét PD-L1-expressie met een TPS ≥ 1% én waarbij ten minste één eerdere chemotherapie is toegepast bij volwassenen, als monotherapie. Indien daarnaast EGFR- of ALK-positieve tumormutaties aanwezig zijn, ook eerst de hiervoor goedgekeurde behandelingen uitvoeren alvorens een behandeling met pembrolizumab te beginnen; • eerstelijnsbehandeling van gemetastaseerd NSCLC zonder EGFR- of ALK-positieve tumormutaties bij volwassenen, in combinatie met pemetrexed en platinabevattende chemotherapie; • eerstelijnsbehandeling van gemetastaseerd NSCLC bij volwassenen, in combinatie met carboplatine én ofwel paclitaxel of 'nanoparticle albumin-bound' (nab)-paclitaxel **Oesofaguscarcinoom** • eerstelijnsbehandeling van lokaal gevorderd inoperabel of gemetastaseerd carcinoom van de slokdarm, of HER2-negatief Adenocarcinoom van de maag-slokdarmovergang bij volwassenen bij wie de tumoren PD-L1-expressie vertonen met een CPS ≥10, in combinatie met platina- en fluoropyrimidinebevattende chemotherapie. **Triple-negatieve borstkanker (TNBC)** • lokaal gevorderd of vroegstadium TNBC met een grote kans op een recidief. In eerste instantie als neoadjuvante behandeling in combinatie met chemotherapie. Daarna voortgezet als monotherapie als adjuvante behandeling na een operatie. in combinatie met chemotherapie voor lokaal terugkerende inoperabele of gemetastaseerde TNBC, bij volwassenen bij wie de tumoren PD-L1-expressie vertonen met een CPS ≥ 10 en die niet eerder chemotherapie hebben gehad voor gemetastaseerde ziekte. **Urotheelcarcinoom** • lokaal gevorderd of gemetastaseerd urotheelcarcinoom: ○ bij volwassenen die eerder platinumbevattende chemotherapie hebben ondergaan, als monotherapie óf ○ bij volwassenen die niet in aanmerking komen voor cisplatinebevattende chemotherapie én bij wie de tumoren een PD-L1-

	expressie vertonen met een 'combined positive score' (CPS) ≥ 10, als monotherapie. **Cervixcarcinoom** • aanhoudend, terugkerend of gemetastaseerd cervixcarcinoom bij volwassenen bij wie de tumoren PD-L1-expressie vertonen met een CPS ≥ 1, in combinatie met chemotherapie met of zonder bevacizumab
atezolizumab Tecentriq® Roche (2017) PD-L1-remmer	**Lokaal gevorderd of gemetastaseerd urotheelcarcinoom (UC) als monotherapie bij volwassenen** • na eerdere behandeling met platina-bevattende chemotherapie, of voor wie cisplatine ongeschikt is én bij wie de tumoren een PD-L1-expressie hebben van ≥ 5%. **Niet-kleincellig longcarcinoom (NSCLC)** • in een vroeg stadium bij volwassenen als monotherapie voor de adjuvante behandeling van NSCLC na volledige resectie en platina-bevattende chemotherapie, bij wie de tumoren een PD-L1-expressie hebben op ≥ 50% van de tumorcellen zónder dat er sprake is van EGFR-mutatie of ALK-positieve NSCLC. **Gemetastaseerd niet-kleincellig longcarcinoom (NSCLC) bij volwassenen** • als monotherapie voor de eerstelijnsbehandeling van gemetastaseerd NSCLC, bij wie de tumoren een PD-L1-expressie hebben op ≥ 50% van de tumorcellen of ≥ 10% van de tumorinfiltrerende immuuncellen, zónder dat er sprake is van EGFR-activerende mutaties of ALK-positieve mutaties. • als monotherapie bij lokaal gevorderde of gemetastaseerd NSCLC na eerdere behandeling met chemotherapie. Bij EGFR-activerende mutaties of ALK-positieve mutaties eerst doelgerichte therapieën geven vóórdat een behandeling met atezolizumab wordt gestart. • in combinatie met bevacizumab, paclitaxel en carboplatine als eerstelijnsbehandeling van gemetastaseerd niet-plaveiselcel NSCLC. Bij EGFR-activerende mutaties of ALK-positieve mutaties deze combinatie alléén starten na falen van geschikte doelgerichte therapie. • in combinatie met NAB-paclitaxel (Abraxane) en carboplatine als eerstelijnsbehandeling van niet-plaveiselcel NSCLC, zónder dat sprake is van EGFR-activerende mutaties of ALK-positieve mutaties. ***Extensive-stage* kleincellig longcarcinoom (ES-SCLC) bij volwassenen** • in combinatie met carboplatine en etoposide als eerstelijnsbehandeling. **Triple-negatieve borstkanker (TNBC) bij volwassenen** • in combinatie met nab-paclitaxel (Abraxane®) bij inoperabele, lokaal gevorderde of gemetastaseerde ziekte, bij wie de tumoren een PD-L1-expressie hebben van ≥1% en die niet eerder zijn behandeld met chemotherapie voor gemetastaseerde ziekte. **Hepatocellulair carcinoom (HCC) bij volwassenen** • in combinatie met bevacizumab bij gevorderd of inoperabel hepatocellulair carcinoom (HCC) die niet eerder zijn behandeld met systemische therapie
avelumab Bavencio® Pfizer/Merck (2017) PD-L1-remmer	**Gemetastaseerd Merkelcel-carcinoom (MCC)** • als monotherapie bij volwassenen; Lokaal gevorderd of gemetastaseerd **urotheelcarcinoom (UC)** • als monotherapie voor de eerstelijns-onderhoudsbehandeling van volwassenen die progressievrij zijn na chemotherapie die platina bevat; **Gevorderd niercelcarcinoom (RCC)** • in combinatie met axitinib als eerstelijnsbehandeling bij volwassenen
durvalumab Imfinzi®	**Lokaal gevorderd, niet operatief te verwijderen niet-kleincellig longcarcinoom (NSCLC)**

AstraZeneca (2018) PD-L1-remmer	• bij volwassenen als monotherapie, indien de tumoren PD-L1 tot expressie brengen op ≥ 1% van de tumorcellen én indien de ziekte geen progressie heeft vertoond na platinumbevattende therapie met radiotherapie. **Kleincellig longcarcinoom in gevorderd stadium (ES-SCLC)** • bij volwassenen als eerstelijnsbehandeling in combinatie met etoposide en carboplatine of cisplatine

cemiplimab
Libtayo®
 	
Sanofi / Genzyme (2019)
 	
PD-1-remmer
	Cutaan plaveiselcelcarcinoom
	• Gemetastaseerd of lokaal gevorderd cutaan plaveiselcelcarcinoom (mCSCC of laCSCC), als monotherapie bij volwassenen die niet in aanmerking komen voor curatieve chirurgie of curatieve radiotherapie.
	Basaalcelcarcinoom
	• Lokaal gevorderd of gemetastaseerd basaalcelcarcinoom (laBCC of mBCC), als monotherapie bij volwassenen met ziekteprogressie of intolerantie voor een hedghehog-signaalrouteremmer.
	Niet-kleincellig longcarcinoom
	• Niet-kleincellig longcarcinoom (NSCLC) met PD-L1-expressie (in ≥ 50% van de tumorcellen), zonder EGFR-, ALK- of ROS1-aberraties, als monotherapie bij volwassenen met:
	  ○ lokaal gevorderde ziekte die niet in aanmerking komen voor definitieve chemoradiotherapie óf;
	  ○ gemetastaseerde ziekte.

dostarlimab* Jemperli® GlaxoSmithKline (2021) PD-1-remmer	**Endometeriumcarcinoom** • als monotherapie bij volwassenen met 'mismatch-repair'-deficiënte (dMMR) / microsatellietinstabiele (MSI-H) gevorderd endometriumcarcinoom na progressie op platinabevattende chemotherapie.

* (nog) niet vergoed

Bijlage 2: Literatuuronderzoek

Avelumab heeft geen geregistreerde indicatie voor melanoom, noch voor niet-kleincellig longcarcinoom. Dit middel is daarom in het onderzoek naar de onderlinge uitwisselbaarheid buiten beschouwing gelaten.

Methode van onderzoek
Voor het beantwoorden van de vraag of de PD-(L)1-remmers cemiplimab, nivolumab, pembrolizumab, atezolizumab en durvalumab onderling uitwisselbaar zijn voor de indicaties melanoom en NSCLC is een literatuursearch uitgevoerd in november 2022. De methode van het systematisch literatuuronderzoek en de selectie van literatuur is hieronder weergegeven. Omdat er geen direct vergelijkend gerandomiseerd onderzoek is gedaan tussen de verschillende PD-(L)1-remmers, is het literatuuronderzoek gericht op indirecte vergelijkingen middels netwerk-meta-analyses. Van de beschikbare NMA's is per indicatiegebied de, naar het oordeel van ZIN, meest relevante geselecteerd. De selectie van NMA's heeft plaatsgevonden op basis van de volgende criteria:

- Relevantie t.a.v. beantwoording vraagstelling
- Publicatiedatum
- Geïncludeerde studietypen (RCT's)
- Kwaliteit van de NMA
- Relevante indicatiegebieden NSCLC en melanoom zijn los beschouwd incl. benodigde subgroepen

In- en exclusie van de gevonden literatuur gebeurde op basis van titels en abstracts. Indien artikelen niet op basis van de titel en het abstract konden worden geëxcludeerd, is het gehele artikel bekeken.

Vraagstelling
In hoeverre zijn de PD-(L1)-remmers nivolumab, pembrolizumab, atezolizumab, durvalumab en cemiplimab onderling uitwisselbaar voor de indicaties melanoom en NSCLC.

PICO NSCLC

Patiëntenpopulatie	Patiënten met NSCLC
Interventie	PD-(L)1-remmer: nivolumab, pembrolizumab, atezolizumab, durvalumab of cemiplimab al dan niet in combinatie met chemotherapie
Controle-interventie	Chemotherapie
Cruciale uitkomsten	Effectiviteit (vereist OS, PFS), Subanalyse naar biomarker PDL1 expressie.
Relevante follow-up duur	Niet van toepassing, voorkeur voor in NMA mede geïncludeerde extra follow-up gegevens bovenop de data uit de originele publicatie
Studiedesign	NMA, waarin RCT's geïncludeerd met bovenvermelde interventie en controle-interventie

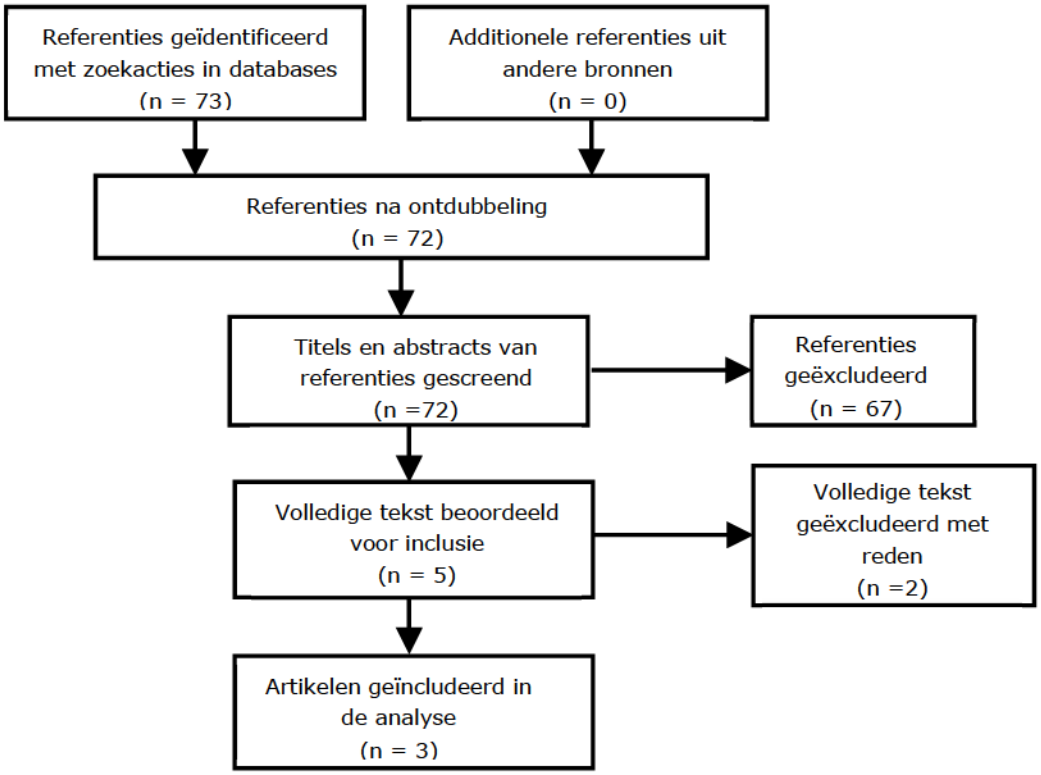
PICO melanoom

Patiëntenpopulatie	Patiënten met melanoom
Interventie	PD-(L)1-remmer: nivolumab, pembrolizumab, atezolizumab, durvalumab of cemiplimab al dan niet in combinatie met chemotherapie
Controle-interventie	Chemotherapie
Cruciale uitkomsten	Effectiviteit (vereist OS, PFS), Subanalyse naar biomarker PD-L1 expressie
Relevante follow-up duur	Niet van toepassing, voorkeur voor in NMA mede geïncludeerde extra follow-up gegevens bovenop de data uit de originele publicatie
Studiedesign	NMA, waarin RCT's geïncludeerd met bovenvermelde interventie en controle-interventie

De literatuursearch is doorgevoerd in PubMed, Embase en de Cochrane Library in november 2022 met de volgende trefwoorden: network meta analysis AND PD [L] 1 AND non small lung carcinoma AND melanoma.

A. Resultaten literatuursearch NSCLC

De zoekstrategie resulteerde in 112 referenties, waarvan na een eerste ontdubbeling 73 referenties voor de indicatie NSCLC overbleven.
De hierna volgende PRISMA flowchart geeft het daarop volgende selectieproces weer. Uiteindelijk voldeden 3 NMA's aan de selectiecriteria.



Selectie NMA's:

Van de 73 gepubliceerde studies bleven er 72 over na ontdubbeling. Van de 72 referenties voldeden er 67 niet aan de inclusiecriteria op basis van de titel en/of het abstract en werden om die reden geëxcludeerd (NMA niet actueel n=35, vraag wordt niet beantwoord n=28, combinatietherapie vergeleken met monotherapie n=1, indeling in subgroepen op basis van PD-L1 status niet duidelijk n=2, alleen een vergelijking van pembrolizumab met cemiplimab n=1).

Er bleven 5 publicaties over waarvan de volledige tekst is opgevraagd. Na beoordeling van deze 5 artikelen werden 2 referenties geëxcludeerd, 1 referentie (Wang, D.D., 2021) omdat minder subgroep kenmerken werden meegenomen (alleen OS, PFS, TRAE en PD-L1 %) dan in het artikel van Peng et al (2021), de andere referentie (Wang, L., 2021) omdat de betrouwbaarheidsintervallen bij HR ontbraken en de scope van het artikel (te) breed was voor de vraagstelling.

Op basis van de literatuursearch zijn 3 NMA's geïncludeerd in de analyse:

1 netwerk meta-analyse van **Majem et al** (2021) waarin de eerstelijns behandeling met PD-(L)1 monotherapie wordt geëvalueerd ten opzichte van platinabevattende chemotherapie bij patiënten met gevorderd NSCLC met hoge PDL1 expressie (≥50%).
2 netwerk meta-analyse van **Peng et al** (2021) over de eerstelijns combinatietherapie bij gevorderd NSCLC. Hierin zijn gerandomiseerde studies opgenomen, waarin de PD-(L)1-remmers werden vergeleken met en zonder chemotherapie ten opzichte van chemotherapie alleen op de uitkomstmaten totale overleving (OS), progressievrije overleving (PFS), objectieve respons rate (ORR) en behandeling-gerelateerde bijwerkingen (TRAE's) graad ≥3.
3 netwerk meta-analyse **Almuitari et al** (2019) over de tweedelijns behandeling monotherapie bij vergevorderd NSCLC, waarbij nivolumab, pembrolizumab en azetolimumab t.o.v. de gemeenschappelijke comparator docetaxel indirect met elkaar werden vergeleken op totale overleving (OS) en progressievrije overleving (PFS)

Voor de kenmerken van de geïncludeerde studies: zie aan het eind van deze bijlage.

Geïncludeerde studies NSCLC

Majem, M.; Cobo, M.; Isla,D.; Marquez-Medina, D.; Rodriguez-Abreu, D.; Casal-Rubio, J.; Moran-Bueno, T.; Bernabé-Caro, R.; Pérez-Parente, D.; Ruiz-Gracia, P.; et al. PD-(L)1 Inhibitors as Monotherapy for the First-Line Treatment of Non-Small-Cell Lung Cancer Patients with High PD-L1 Expression: A Network Meta-Analysis. J. Clin. Med.2021, 10, 1365.

Opzet
Voor deze netwerk meta-analyse is een systematische zoekopdracht uitgevoerd in PubMed om alle in aanmerking komende onderzoeken vanaf het begin te identificeren tot 1 november 2020, zonder startdatumlimiet. Observationele studies, editorials, recensies en commentaren werden uitgesloten. Studies uitgevoerd in subgroepen van patiënten die al waren opgenomen in hun overeenkomstige cruciale onderzoeken werden ook uitgesloten.

Alleen fase III-onderzoeken waarin de eerstelijnsbehandeling met monotherapie met PD-(L)1-rememrs wordt geëvalueerd ten opzichte van platinabevattende chemotherapie (PBC) bij patiënten met gevorderd NSCLC zijn geselecteerd. Voor

verhoging van de homogeniteit zijn alleen patiënten met PDL1 expressie ≥50% geselecteerd voor de analyse. Uiteindelijk voldeden zes klinische onderzoeken met 2.111 patiënten aan de inclusiecriteria en werden opgenomen in de NMA.

Geïncludeerde studies in de NMA, uit Majem et al

Table 1. Characteristics and main outcomes of the studies included in the meta-analysis (the most up-to-date data have been used for this network meta-analysis).

Study	PD-L1 Expression	Primary Endpoint	Experimental Arm ***	Control Arm ***	Experimental Arm #	Control Arm #	Analysis Timing
KEYNOTE-024 [13,31,32]	• High (≥50% of TPS)	PFS (ITT-WT *)	Pembrolizumab (n = 154)	Platinum-based chemotherapy (n = 151)	Pembrolizumab (n = 154)	Platinum-based chemotherapy (n = 151)	PFS: Final
EMPOWER Lung-01 [37]	• High (≥50% of TCs)	PFS (ITT-WT **) OS (ITT-WT **)	Cemiplimab (n = 283)	Platinum-based chemotherapy * (n = 280)	Cemiplimab (n = 283)	Platinum-based chemotherapy (n = 280)	PFS: Interim OS: Interim
IMpower110 [34]	• High (≥50% of TCs or ≥10% ICs) * • High and intermediate (≥5% of TCs or ICs) • Any expression level (≥1% of TCs or ICs)	OS (ITT *)	Atezolizumab (n = 107)	Platinum-based chemotherapy [b] (n = 98)	Atezolizumab (n = 285)	Platinum-based chemotherapy (n = 287)	OS: Interim
KEYNOTE-042 [33,55]	• High (≥50% of TPS) * • Intermediate (≥20% of TPS) • Low (≥1% of TPS)	OS (ITT-WT *)	Pembrolizumab (n = 299)	Platinum-based chemotherapy (n = 300)	Pembrolizumab (n = 637)	Platinum-based chemotherapy (n = 637)	OS: Final
MYSTIC [36]	• PD-L1 ≥25% (assessed in TCs) [b] • PD-L1 <25% (assessed in TCs)	PFS (ITT-WT *) OS (ITT-WT *)	Durvalumab ± tremelimumab [c] (n = 118)	Platinum-based chemotherapy [b] (n = 107)	Durvalumab ± tremelimumab (n = 369)	Platinum-based chemotherapy (n = 352)	PFS: Final OS: Final
CheckMate-026 [35]	• PD-L1 ≥5% [b] (assessed in TCs) • PD-L1 <5% (assessed in TCs)	PFS (ITT-WT *)	Nivolumab (n = 88)	Platinum-based chemotherapy (n = 126)	Nivolumab (n = 271)	Platinum-based chemotherapy (n = 270)	PFS: Final

* Patients with EGFR or ALK mutations excluded ** Patients with EGFR, ALK, or ROS1 mutations excluded *** Patients included in this network meta-analysis (high PD-L1 expression (≥50%)) # Total of patients randomized in each study * Only the subgroup of patients with PD-L1 ≥50% were included [b] Only the durvalumab monotherapy arm was considered for the study PD-L1, programmed cell death-ligand 1; PFS, progression-free survival; OS, overall survival; ITT, intention-to-treat; TCs, tumor cells; ICs, tumor-infiltrating immune cells; EGFR, epidermal growth factor receptor; ALK, anaplastic lymphoma kinase; TPS, tumor proportion score. All studies enriched their populations by selecting patients according to their PD-L1 expression status. In two of them (KEYNOTE-024 [13,35] and EMPOWER Lung-01 [37]), only patients with PD-L1 expression levels ≥50% were included. In the IMpower-110 [28], KEYNOTE-042 [33], and CheckMate-026 [35] studies, patients with PD-L1 expression on at least 1% of TCs or at least 1% of tumor-infiltrating ICs were included and further classified into different groups according to PD-L1 expression level. Finally, in the MYSTIC trial [36], patients were selected regardless of their PD-L1 expression status and subsequently stratified into patients with PD-L1 < 25% and PD-L1 ≥ 25%. In all cases, and in order to compare homogenous populations, only subjects with PD-L1 ≥ 50% were considered for this network meta-analysis (NMA).

<u>Resultaten</u>

Eerstelijns PD-(L)1-remmers als monotherapie resulteert in een langere progressievrije overleving (gepoolde HR:69, 95% BI: 0,52-0,90, p = 0,007) en algehele overleving (gepoolde HR:0,69, 95% BI: 0,61–0,78; p < 0,001) bij patiënten met gevorderd NSCLC en een hoge PDL1 expressie (≥50%) dan alleen chemotherapie.

Wanneer de PD-(L)1-remmrs in de netwerk meta-analyse indirect met elkaar worden vergeleken in termen van OS werden geen statistisch significante verschillen gevonden. In rangorde eindigde cemiplimab bovenaan, gevolgd door atezolizumab, pembrolizumab, durvalumab en nivolumab.

Bij de indirecte vergelijking ten aanzien van de uitkomst PFS zijn de KEYNOTE-studies van pembrolizumab apart geanalyseerd, vanwege grote heterogeniteit (I^2=80.65%, p=0.0064) tussen de studies. Cemiplimab was alleen superieur aan pembrolizumab in vergelijking met de resultaten van de KEYNOTE-042 studie (KEYNOTE-042: HR 0.67; 95% BI: 0.49–0.90, p=0.008; KEYNOTE-024: HR 0.93; 95% BI: 0.63–0.36, p=0.621). Nivolumab was minder effectief dan pembrolizumab (KEYNOTE-024: HR 0.47; 95% BI 0.31–0.70; p=0.000); KEYNOTE-042; (HR 0.76; 95% BI 0.58–0.99; p=0.04), atezolizumab (HR 0.59; 95% BI: 0.39–0.90; p=0.014) en cemiplimab (HR 0.50; 95% BI: 0.36–0.71; p=0.001).

In de rangorde op basis van de uitkomst PFS stond pembrolizumab (KEYNOTE-024) bovenaan, gevolgd door cemiplimab en atezolizumab. In de KEYNOTE-042 studie werd de superioriteit van pembrolizumab overigens niet bevestigd.

Discussie
Bij het interpreteren van de resultaten moet het volgende worden gerealiseerd: in de KEYNOTE-024 studie nam een zeer selectieve patiëntenpopulatie deel (gevorderd NSCLC, PDL1 expressie ≥50%, geen EGFR/ALK-mutatie) en in de KEYNOTE-42 studie namen ook patiënten deel met lokaal gevorderd NSCLC: door de minder vergevorderde ziekte zijn de behandelresultaten vaak ook beter. De mediane vervolgduur van de studie met cemiplimab was relatief kort.

De NMA heeft een aantal beperkingen: de testen om het PD-L1 expressieniveau te bepalen verschilden in de studies. Daarnaast waren voor twee studies de eindresultaten van de OS en PFS nog niet bekend. De subgroep analyses die zijn uitgevoerd berusten op beperkte informatie en de resultaten dienen om die reden met voorzichtigheid te worden geïnterpreteerd. Door het lage aantal RCT's dat is geïncludeerd moeten de resultaten over de mate van heterogeniteit tussen de studies met voorzichtigheid worden geïnterpreteerd.

Conclusie
Op basis van indirecte vergelijkingen, om een eventuele superioriteit binnen de groep van PD-(L)1-remmers te kunnen onderbouwen bij de eerstelijnsbehandeling van gevorderd NSCLC, kunnen aldus de auteurs geen definitieve conclusies worden getrokken door de heterogeniteit van de studies. Er zijn onderzoeken met een langere vervolgduur nodig om een eventueel verschil te kunnen aantonen.
In deze netwerk meta-analyse is geen vergelijking gemaakt van PD-(L)1-remmers als monotherapie ten opzichte van het gebruik in combinatietherapie.

Peng T-R, Lin H-H, Tsai F-P, Wu T-W. Immune checkpoint inhibitors for first-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer: A systematic review and network metaanalysis. Thorac Cancer. 2021;12:2873–85.

In deze netwerk meta-analyse werden 15 RCT's (n=8.869), waarin verschillende PD-(L)1-remmers met en zonder chemotherapie werden vergeleken met alleen platinabevattende chemotherapie voor de *eerstelijnsbehandeling van gevorderde NSCLC*, geïncludeerd.

De volgende inclusiecriteria werden daarbij gehanteerd:
(1) gerandomiseerd onderzoek;
(2) vergevorderd NSCLC;
(3) behandeling met:
-PD-1-remmers: nivolumab, pembrolizumab,
-PD-L1-remmers: atezolizumab, durvalumab,
-CTLA-4 remmer: ipilimumab
met of zonder chemotherapie;
(4) vergeleken met platinabevattende chemotherapie (PBC);
(5) uitkomsten algehele overleving (OS) en progressievrije overleving (PFS) gemeten met hazard ratios (HR), objectief responspercentage (ORR) gemeten als Odds ratio (OR), behandelingsgerelateerde adverse events (TRAE's) gemeten als relatieve risico's (RR).

Resultaten netwerk meta-analyse

Patiënten met gevorderd NSCLC
Met betrekking tot OS lieten 3 behandelingen (pembrolizumab+platinabevattende chemotherapie, pembrolizumab en atezolizumab) een significante verbetering zien ten opzichte van platinabevattende chemotherapie (PBC).

De rangorde op basis van de netwerk meta-analyse voor de uitkomst OS was als volgt: pembrolizumab+PBC was met grootste waarschijnlijkheid (PBB 98.5%) de meest effectieve behandeling, gevolgd door pembrolizumab (PBB 53.2%).

Ten aanzien van de rangorde op basis van de uitkomst PFS (t.o.v. platinabevattende chemotherapie (PBC) was pembrolizumab+PBC met de grootste waarschijnlijkheid (PBB 47%) de meest effectieve therapie, gevolgd door nivolumab+ipilimumab (PBB 35,5%). De tweede plaats in rangorde van effectiviteit ten aanzien van PFS was met grootste waarschijnlijkheid pembrolizumab+PBC (PBB 32,4%), gevolgd door de volgende behandelingen met een significante, vergelijkbare winst in PFS: atezolizumab+PBC (PBB 21,5%) en nivolumab+ipilimumab (PBB 22,2%).

Patiënten met gevorderd NSCLC en PDL1 expressie ≥50%
In de analyse (gebaseerd op 11 RCT's) van de algehele overleving kwam atezolizumab monotherapie binnen de groep met PD-(L)1-remmers, met de grootste waarschijnlijkheid (PBB 47,2%), als meest effectief naar voren ten opzichte van platinabevattende chemotherapie (HR 0.59, 95% CI:0.40–0.88). Alle overige onderzochte behandelingen, uitgezonderd durvalumab en nivolumab, waren eveneens effectiever ten aanzien van algehele overleving, dan standaard platinabevattende chemotherapie.

Uit de PFS-analyse blijkt dat pembrolizumab+platinabevattende chemotherapie het grootste voordeel geeft op PFS binnen de groep PD-(L)1-remmers ten opzichte van standaard platinabevattende chemotherapie (HR 0.39, 95% CI 0.27–0.56) en met de grootste waarschijnlijkheid (PBB 47,2%) bovenaan staat in de rangorde van effectieve therapieën. Alleen atezolizumab liet geen winst in PFS zien ten opzichte van platinabevattende chemotherapie.

Patiënten met gevorderd NSCLC en PDL1 expressie 1-49%
In de analyse van de OS (gebaseerd op 7 RCT's) kwam pembrolizumab+platinabevattende chemotherapie, met de grootste waarschijnlijkheid (PBB 66%), als het meest effectief naar voren binnen de groep PD-(L)1-remmers ten opzichte van de standaard platinabevattende chemotherapie (HR 0.60, 95%BI 0.47–0.78). Ook in de analyse van de PFS (gebaseerd op 8 RCT's) was pembrolizumab+platinabevattende chemotherapie waarschijnlijk het meest effectief ten opzichte van de standaard platinabevattende chemotherapie (HR 0.51, 95% BI 0.39–0.68).

Patiënten met gevorderd NSCLC en PDL1 expressie <1%
Uit de analyse van de OS data (o.b.v. 8 RCT's) wordt geconcludeerd dat pembrolizumab + platinabevattende chemotherapie (HR 0.55, 95%BI: 0.35–0.85) en nivolumab + ipilimumab (HR 0.53, 95%BI: 0.34–0.82) de grootste winst in OS lieten zien ten opzichte van platinabevattende chemotherapie.

Uit de analyse van PFS liet pembrolizumab + platinabevattende chemotherapie de grootste winst zien ten opzichte van platinabevattende chemotherapie (HR 0.66, 95% BI: 0.46–0.93).

Conclusie
Op grond van deze netwerk meta-analyse lijkt pembrolizumab + platinabevattende chemotherapie, ongeacht de mate van PDL1 expressie, binnen de groep van PD-(L)1- remmers met of zonder chemotherapie, het meeste effectief te zijn, zowel ten aanzien van OS als PFS bij de eerstelijnsbehandeling van gevorderd NSCLC. Bij patiënten met een PDL1 expressie van ≥50% vormt atezolizumab mogelijk een goede keuze. Het grotere effect door toevoeging van een PD-(L)1-remmer aan chemotherapie moet worden afgewogen tegen een toename van de graad 3-4 ongunstige effecten. Echter, deze uitkomst moet met voorzichtigheid worden geïnterpreteerd door de heterogeniteit van de geïncludeerde studies, omdat bijvoorbeeld de voorbehandeling van de patiënten verschilt, door confounding variabelen, gebruikte biomarkertest, duur van de studies enz.

Almutairi AR, Alkhatib N, Martin J, Babiker HM, Garland LL, McBride A, Abraham I. Comparative efficacy and safety of immunotherapies targeting the PD-1/PD-L1 pathway for previously treated advanced non-small cell lung cancer: A Bayesian network meta-analysis. Crit Rev Oncol Hematol. 2019 Oct;142:16-25.

Opzet
In deze studie werd de effectiviteit en veiligheid van PD-(L)1-remmers (nivolumab, pembrolizumab, atezolizumab) voor eerder behandelde gevorderde niet-kleincellige longkanker met een Bayesiaanse (netwerk)meta-analyse onderzocht (NMA). In de NMA werden de middelen vergeleken op de totale overleving (OS) en progressie vrije overleving (PFS) en graad 3/4 behandelgerelateerde bijwerkingen t.o.v. de gemeenschappelijke comparator docetaxel.

In aanmerking komende studies werden geïdentificeerd door middel van een uitgebreide zoekopdracht. Geïncludeerd werden Engelstalige artikelen van voltooide fase II/III gerandomiseerde gecontroleerde onderzoeken die de werkzaamheid en/of veiligheid van FDA-goedgekeurde checkpointremmers die zich richten op PD-1 (nivolumab, pembrolizumab) en zijn ligand PD-L1 (atezolizumab) in eerder behandelde geavanceerde NSCLC onderzochten, inclusief updates voor deze onderzoeken. De NMA omvatte geen studies in de pediatrische populatie of vergelijkende studies met een andere dosis van hetzelfde product.

Vijf voltooide fase II/III studies (n=3024) voldeden aan de in- en exclusiecriteria en zijn geïncludeerd, inclusief drie updates van deze onderzoeken (nivolumab 2- en 3-jaars update, atezolizumab 2-jaars-update). De meerderheid van de patiënten had niet-plaveiselceltype NSCLC, wild type EGFR, geen anaplastisch lymfoomkinase (ALK) translocatie, PD-L1-expressie gemeten door tumor proportion score (TPS) minder dan 50%, ECOG-prestatiestatusscore van 1 en één eerdere lijn van systemische behandeling.

Resultaten op OS en PFS (zie tabel 2 uit de publicatie van Almutairi hieronder)
Ten opzichte van docetaxel was er een statistisch significant verschil op de uitkomst PFS voor pembrolizumab en nivolumab, maar niet voor atezolizumab.
Ten opzichte van elkaar was er geen significant verschil tussen pembrolizumab, nivolumab en atezolizumab onderling op de PFS. Nivolumab was het meest effectief op de uitkomst PFS op basis van de origineel gepubliceerde onderzoeken met een waarschijnlijkheid van 59 %. Met de aanvullende data uit de lange termijn updates van de nivolumab en atezolizumab trials was deze waarschijnlijkheid 67%.

Atezolizumab, nivolumab en pembrolizumab hadden alle drie een statistisch significante betere OS ten opzichte van docetaxel (gebaseerd op de individuele HR, waarbij er geen overlap was in het 95% betrouwbaarheidsinterval).

Uit de indirecte vergelijking kwam er geen statistisch significant verschil in OS tussen nivolumab, pembrolizumab en atezolizumab naar voren. Met een waarschijnlijkheid van 53% was pembrolizumab het meest effectief op de uitkomst OS. Wanneer de originele studies werden aangevuld met de updates van de langetermijndata van de nivolumab en atezolizumab studies was de waarschijnlijkheid groter, nl. 68–70%.

Table 2
Primary outcomes: OS and PFS expressed as HR and 95%CrI, and ORR expressed as OR and 95%CrI.

	Pembrolizumab vs. Docetaxel	Nivolumab vs. Docetaxel	Atezolizumab vs. Docetaxel	Nivolumab vs. Pembrolizumab	Pembrolizumab vs. Atezolizumab	Nivolumab vs. Atezolizumab
Results based on the original published trials						
OS (HR,95%CrI)	0.66 (0.57 – 0.76)*	0.68 (0.57 – 0.80)*	0.73 (0.63 – 0.85)*	1.03 (0.82 – 1.29)	0.90 (0.72 – 1.11)	0.93 (0.74 – 1.15)
PFS (HR,95%CrI)	0.83 (0.74 – 0.94)*	0.82 (0.70 – 0.95)*	0.95 (0.83 – 1.08)	0.98 (0.81 – 1.18)	0.88 (0.74 – 1.05)	0.86 (0.70 – 1.05)
ORR (OR,95%CrI)	2.19 (1.46 – 3.34)*	1.91 (1.31 – 2.83)*	1.00 (0.71 – 1.40)	0.87 (0.50 – 1.54)	2.22 (1.28 – 3.70)*	1.92 (1.15 – 3.23)*
Results based on the updates of the trials (Checkmate-017/Cheackmate-057, and OAK)						
OS‡ (HR,95%CrI)	0.66 (0.57 – 0.76)*	0.71 (0.61 – 0.82)*	0.75 (0.65 – 0.87)*	1.07 (0.87 – 1.33)	0.88 (0.71 – 1.08)	0.95 (0.77 – 1.17)
OS† (HR,95%CrI)	0.66 (0.57 – 0.76)*	0.70 (0.61 – 0.81)*	0.75 (0.65 – 0.87)*	1.07 (0.87 – 1.31)	0.88 (0.71 – 1.08)	0.94 (0.77 – 1.15)
PFS† (HR,95%CrI)	0.83 (0.74 – 0.94)*	0.80 (0.69 – 0.92)*	0.93 (0.82 – 1.06)	0.96 (0.79 – 1.15)	0.89 (0.75 – 1.07)	0.85 (0.70 – 1.04)
ORR‡ (OR,95%CrI)	2.19 (1.46 – 3.34)*	1.91 (1.31 – 2.83)*	1.06 (0.76 – 1.48)	0.87 (0.50 – 1.54)	2.07 (1.22 – 3.54)*	1.81 (1.09 – 3.02)*

* Statistically significant (95%CrI does not include 1), CrI: credible interval, HR: hazard ratio, OR: odds ratio, ORR: objective response rate, OS: overall survival, PFS: progression-free survival.
‡ Results using the 2 years updates for Checkmate-017/Cheackmate-057, and OAK.
† Results using the 3 years updates for Checkmate-017/Cheackmate-057, and 2 years updates for OAK.

<u>Resultaten graad 3-4 interventiegerelateerde ongunstige effecten</u>
De drie PD-(L)1-remmers gaven in vergelijking met docetaxel een significant lager risico op (febriele) neutropenie. Daarnaast gaven t.o.v. docetaxel:
-pembrolizumab en nivolumab een verminderd risico op asthenie, vermoeidheid, leukopenie, en op een verlaging van het aantal neutrofielen en witte bloedcellen.
- nivolumab en atezolizumab een verminderd risico op anemie, verminderde eetlust, perifere neuropathie en stomatitis.
- pembrolizumab en atezolizumab een verminderd risico op diarree.
- pembrolizumab een hoger risico op pneumonitis.
Nivolumab liet een lager risico zien op asthenie en vermoeidheid dan atezolizumab. Nivolumab gevolgd door pembrolizumab scoorden het meest gunstig ten aanzien van de ongunstige effecten. Hierbij dient te worden gerealiseerd dat deze uitkomsten zijn gebaseerd op open label studies en veel bijwerkingen niet objectief meetbaar zijn.

<u>Resultaten subgroep analyse o.b.v. mate van PD-L1 expressie</u> (zie tabel 6 uit Almutairi et al)
PD-L1-expressie <1%
In de subgroep van patiënten met PD-L1-expressie <1% toonde atezolizumab (o.b.v. HR en bijbehorend 95% BI), een groter OS voordeel in vergelijking met docetaxel. Ten opzichte van nivolumab werden met atezolizumab vergelijkbare resultaten op OS en PFS behaald (o.b.v. HR en overlap in 98% BI).

PD-L1 expressie ≥1%
Bij de subgroep van patiënten met PD-L1 expressie ≥1% werd met nivolumab, pembrolizumab of atezolizumab (o.b.v. HR en bijbehorende 95% BI's), een grotere winst in OS bereikt dan met docetaxel. De PD-(L)1-remmers lieten geen verschillen zien op OS in vergelijking met elkaar (o.b.v. HR en overlappende 95% BI's).
In vergelijking met docetaxel, toonden nivolumab en pembrolizumab een grotere effectiviteit op PFS.

PD-L1 expressie ≥5%
Ten opzichte van docetaxel werd bij patiënten met een PD-L1 expressie ≥5% met nivolumab en atezolizumab een statistisch significant voordeel gezien op OS en PFS. Er waren geen statistisch significante verschillen in deze uitkomsten bij het vergelijken van nivolumab met atezolizumab op dit PD-L1-expressieniveau.

PD-L1 expressie ≥50%
Pembrolizumab en atezolizumab lieten significante verbeteringen zien in OS en PFS ten opzichte van docetaxel, maar waren onderling vergelijkbaar (o.b.v. HR en overlappende 95% BI's).

Uitgaande van de waarschijnlijkheidsrangorde is nivolumab het meest effectief op OS (69%, 93%), PFS (96%, 96%) bij patiënten met een PD-L1 expressie ≥1% en ≥5% resp. in vergelijking met atezolizumab en docetaxel. Bij een PD-L-1 expressie ≥50% was atezolizumab de hoogste in rangorde voor de uitkomst OS (80%) en pembrolizumab voor de uitkomst PFS (61%).

Table 6
Subgroup analysis for OS, PFS, and ORR based on PD-L1 expression.

PD-L1 Expression	Pembrolizumab vs. Docetaxel	Nivolumab vs. Docetaxel	Atezolizumab vs. Docetaxel	Pembrolizumab vs. Atezolizumab	Nivolumab vs. Pembrolizumab	Nivolumab vs. Atezolizumab
OS (HR,95%CrI)						
< 1%	NA	0.78 (0.61 – 1.02)	0.80 (0.64 – 0.99)*	NA	NA	0.98 (0.70 – 1.38)
≥ 1%	0.66 (0.55 – 0.78)*	0.63 (0.48 – 0.82)*	0.69 (0.56 – 0.84)*	0.95 (0.73 – 1.24)	0.96 (0.70 – 1.32)	0.91 (0.66 – 1.27)
≥ 5%	NA	0.46 (0.34 – 0.63)*	0.63 (0.48 – 0.81)*	NA	NA	0.74 (0.49 – 1.10)
≥ 50%	0.53 (0.40 – 0.70)*	NA	0.43 (0.29 – 0.63)*	1.23 (0.77 – 1.97)	NA	NA
PFS (HR,95%CrI)						
< 1%	NA	0.97 (0.76 – 1.24)	1.02 (0.84 – 1.25)	NA	NA	0.95 (0.69 – 1.30)
≥ 1%	0.82 (0.70 – 0.95)*	0.69 (0.54 – 0.87)*	0.89 (0.75 – 1.06)	0.91 (0.73 – 1.15)	0.85 (0.64 – 1.12)	0.78 (0.58 – 1.03)
≥ 5%	NA	0.54 (0.41 – 0.72)*	0.75 (0.59 – 0.94)*	NA	NA	0.73 (0.51 – 1.04)
≥ 50%	0.58 (0.46 – 0.74)*	NA	0.62 (0.45 – 0.86)*	0.94 (0.63 – 1.41)	NA	NA
ORR (OR,95%CrI)						
< 1%	NA	0.88 (0.44 – 1.75)	0.77 (0.40 – 1.45)	NA	NA	1.14 (0.45 – 2.92)
≥ 1%	2.19 (1.46 – 3.36)*	2.79 (1.61 – 5.00)*	1.12 (0.75 – 1.68)	1.95 (1.10 – 3.51)*	1.27 (0.63 – 2.60)	2.49 (1.25 – 5.06)*
≥ 5%	NA	3.76 (1.97 – 7.61)*	1.93 (1.12 3.38)*	NA	NA	1.96 (0.83 – 4.77)
≥ 50%	5.05 (2.73 – 10.15)*	NA	3.88 (1.82 – 8.96)*	1.30 (0.46 – 3.63)	NA	NA

* Statistically significant (95%CrI does not include 1), CrI: credible interval, HR: hazard ratio, NA: not available, OR: odds ratio, ORR: objective response rate, OS: overall survival, PD-L1: programmed death ligand-1, PFS: progression free survival.

Resultaten analyse overige subgroepen
Uitgaande van de waarschijnlijkheidsrangorde staat pembrolizumab op de uitkomst OS op de eerste plaats bij patiënten met adenocarcinoom, EGFR mutatie, ECOG score 1 of leeftijd <65 jaar. Nivolumab was de eerste in rangorde in OS subanalyses bij patiënten met plaveiselcelcarcinoom, EGFT wild type of ECOG score 0.

Conclusie
Uit de netwerk meta-analyse kwamen in het algemeen geen verschillen in effectiviteit tussen de PD-(L)1-remmers nivolumab, pembrolizumab en atezolizumab t.o.v. docetaxel naar voren in termen van OS en PFS. Wanneer een onderscheid werd gemaakt op basis van het PD-L1 expressie niveau werd bij behandeling met pembrolizumab of nivolumab een winst in OS gezien ten opzichte van atezolizumab. Daarbij dient te worden gerealiseerd dat in de studies niet altijd patiënten met een negatieve PD-L1 expressie werden geëxcludeerd (uitzondering Keynote 10 pembrolizumabstudie). Deze conclusies dienen echter met voorzichtigheid te worden geïnterpreteerd, omdat de geïncludeerde studies verschillende afkapwaarden voor PDL1 expressie hanteren. Daarnaast verschillen de testen waarmee PDL1 expressie worden gemeten. Ook dient de uitkomst PFS in het geval van behandeling met PD-(L)1-remmers met voorzichtigheid te worden geïnterpreteerd, vanwege het optreden van pseudoprogressie. Daarnaast kan cross-over naar andere

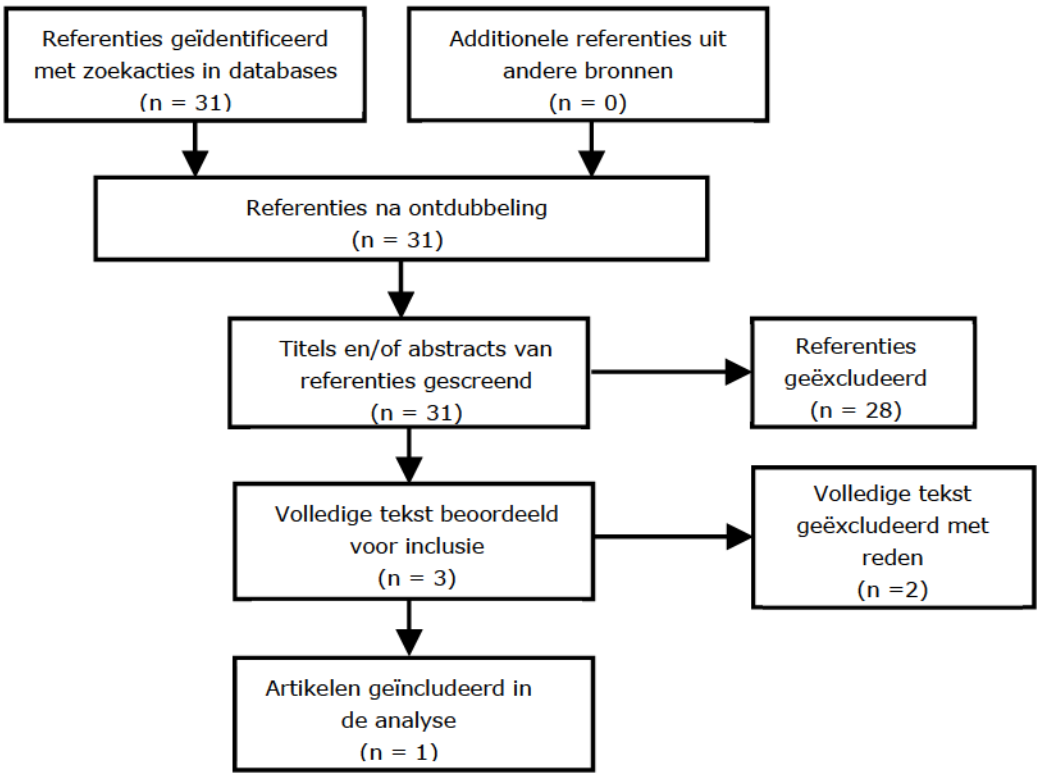
behandelingen de resultaten hebben vertekend.

De auteurs concluderen dat deze netwerk meta-analyse aanknopingspunten geeft voor verder onderzoek, bijvoorbeeld naar de comorbiditeiten die geassocieerd zijn met overleving en respons op de behandeling, naar kenmerken van patiënten die het meeste voordeel hebben van immunotherapie, naar de ongunstige effecten en de invloed van therapie-specifieke richtlijnen. De NMA geeft aanwijzingen dat klinische beeld (NSCLC type, ECOG-status), genetische kenmerken (EGFR, PD-L1 expressie) en demografische factoren (geslacht, leeftijd), als ook veiligheid en verdraagbaarheid moeten worden meegewogen bij de keuze van een PD-(L)1-remmer bij de tweedelijns behandeling van NSCLC.

B. Resultaten literatuursearch melanoom

De zoekstrategie resulteert in 42 referenties voor de indicatie melanoom, waarvan na een eerste ontdubbeling 31 overbleven.

De volgende PRISMA-flowchart geeft het daaropvolgende selectieproces weer.



Van de 31 gepubliceerde studies bleven er 31 over na ontdubbeling. Van de 31 referenties voldeden er 28 niet aan de inclusiecriteria op basis van de titel en/of het abstract en werden om die reden geëxcludeerd (NMA niet actueel n = 23, vraag wordt niet beantwoord n=5).

Er bleven 3 publicaties over waarvan de volledige tekst is opgevraagd. Na beoordeling van deze 3 artikelen werden 2 referenties geëxcludeerd, 1 referentie (Pike, E., 2017) omdat dit artikel ouder was dan de geselecteerde referentie, 1 referentie omdat dit een abstract was (Verma, J., 2020).

Het literatuuronderzoek resulteerde uiteindelijk in één (netwerk)metanalyse voor de indicatie melanoom. Voor de kenmerken van de geïncludeerde studie zie het einde van deze bijlage.

Franken MG, Leeneman B, Gheorghe M, Uyl-de Groot CA, Haanen JBAG, van Baal PHM. A systematic literature review and network meta-analysis of effectiveness and safety outcomes in advanced melanoma. European Journal of Cancer 123 (2019); 58-71.

Opzet
De (netwerk) meta-analyse is opgezet om de effectiviteit (algehele overleving (OS) en progressievrije overleving (PFS)), alsmede de ongunstige effecten (behandelgerelateerde bijwerkingen graad 3-4) van de verschillende eerstelijns immunotherapieën voor gevorderd, niet-operabel melanoom (stadium III en IV) te vergelijken. Er werd een systematisch literatuuronderzoek uitgevoerd in Embase, MEDLINE en Cochrane om alle gerandomiseerde fase III-onderzoeken (RCT's) te identificeren binnen een tijdsbestek van 1 januari 2010 tot 11 maart 2019. Het literatuuronderzoek identificeerde 28 fase III RCT's met 14.376 patiënten. Uiteindelijk werden 17 RCT's (met 19 behandelopties) voor de beoordeling van de effectiviteit en vijftien RCT's voor beoordeling van de veiligheid geïncludeerd in de (netwerk)meta-analyse. Het bewijs werd gegenereerd met een Bayesian-fixed-effects-model-NMA. De referentiebehandeling was dacarbazine, gepooled met temozolomide, paclitaxel en paclitaxel plus carboplatine, op basis van een vergelijkbare effectiviteit en veiligheid. Om de homogeniteit van de onderzoekspopulatie te vergroten werden RCT's alleen geïncludeerd als patiënten therapie-naïef waren of eerder een 'oude', ineffectieve behandeling hadden ontvangen.

Resultaten m.b.t. de PD-1-remmers
Op basis van de progressievrije overleving (PFS) werden de BRAF/MEK combinaties dabrafenib plus trametinib (HR: 0,21; 95% BI: 0.17-0.27) en vemurafenib plus cobimetinib (HR: 0,22; 95% BI: 0.17-0.29) geïdentificeerd als de meest gunstige behandelingen tov dacarbazine (gepoold) in de eerstelijn bij gevorderd melanoom, met een waarschijnlijkheid (PBB) van resp. 59% en 40%. Nivolumab+ipilimumab (HR: 0,34; 95% BI: 0,24-0,46, PBB 1%) of monotherapie met nivolumab (HR: 0,42; 95% BI: 0,33-0,53, PBB 0%) of met pembrolizumab (HR: 0,46; 95% BI: 0,31-0,65, PBB0%) reduceren het risico van progressie ook met meer dan 50% ten opzichte van de referentiebehandeling met dacarbazine, met een overlappend betrouwbaarheidsinterval.

Voor de uitkomst OS was nivolumab plus ipilimumab (HR: 0,39; 95% BI:0,27-0,54) met een waarschijnlijkheid (PBB) van 82% het meest effectief als eerstelijnsbehandeling ten opzichte van de referentiebehandeling met dacarbazine. Nivolumab (HR: 0,46; 95% BI: 0,36-0,59, PBB 4%) en pembrolizumab (HR: 0,50; 95% BI: 0,33-0,73, PBB 6%) scoorden iets slechter op OS t.o.v. dacarbazine, maar er was een grote overlap in betrouwbaarheidsintervallen.

Ten aanzien van de uitkomst graad 3-4 interventiegerelateerde ongunstige effecten scoorde nivolumab (HR: 0,86; 95% BI: 0,54-1,30, PBB 5% iets beter en pembrolizumab iets slechter (HR: 1,04; 95% BI: 0,52-1,87, PBB 2%) in de rangorde van de netwerk meta-analyse dan de referentiebehandeling met dacarbazine (gepoold), maar er was een overlap in betrouwbaarheidsinterval. Voor de combinatie nivolumab+ipilimumab (HR: 2,29; 95% BI: 1,35-3,64, PBB 0%) kwam een groter risico op graad 3-4 interventiegerelateerde ongunstige effecten naar voren dan voor de referentiebehandeling dacarbazine (gepoold).

Conclusie

De combinatie nivolumab+ipilimumab is waarschijnlijk effectiever dan nivolumab of pembrolizumab monotherapie als eerstelijnsbehandeling van gevorderd melanoom ten aanzien van de algehele overlevingsduur, maar gaat wel gepaard met meer interventiegerelateerde ongunstige effecten. Er lijken geen aanwijzingen te bestaan dat er aangetoonde verschillen zijn in termen van gunstige dan wel ongunstige effecten die in de praktijk, indien wordt gekozen voor een PD-1 remmer als monotherapie, de keuze voor nivolumab of pembrolizumab lijken te beïnvloeden. Deze uitkomst komt overeen met de perceptie in het veld, maar moet echter met voorzichtigheid worden geïnterpreteerd. De vervolgduur van de geïncludeerde studies is relatief kort, waardoor de data nog niet matuur zijn. Daarnaast krijgen patiënten vaak een vervolgbehandeling die ook invloed kan hebben op de overlevingsduur. Daarnaast is het goed om te realiseren dat de relatie tussen PFS en OS nog niet is vastgesteld.

Kenmerken van geselecteerde netwerk meta-analyses NSCLC

Eerste auteur, jaar van publicatie	Type onderzoek	Aantal patiënten	Patiëntkenmerken	Interventie en vergelijkende behandeling	Relevante uitkomstmaten	Commentaar
Majem, 2021	Netwerk meta-analyse Search vanaf begin – 1 november 2020	2111 patiënten (6 RCT's)	Gevorderd NSCLC PDL1 expressie ≥50%	Atezolizumab, cemiplimab, durvalumab (+tremelimumab), nivolumab, pembrolizumab vs Platinabevattende chemotherapie (PBC)	OS PFS AE (adverse events)	eerstelijns behandeling monotherapie
Peng, 2021	Netwerk meta-analyse Search vanaf begin – 31 juli 2021 Pubmed, Cochrane, Embase	8869 patiënten (15 RCT's)	Gevorderd NSCLC	atezolizumab, atezolizumab+PBC, durvalumab, ipilimumab+PBC, nivolumab, nivolumab+ipilimumab, nivolumab+PBC, pembrolizumab, pembrolizumab+PBC, versus PBC	OS PFS TRAE's (treatment related adverse events)	eerstelijns behandeling combinatietherapie NMA uit Taiwan

Almutairi, 2019	Baysian netwerk meta-analyse, inclusief lange termijn updates Search vanaf begin – 31 mei 2018 Medline/Pubmed, Cochrane, Embase	3024 patiënten (uit 5 fase II/III gerandomiseerde onderzoeken)	Gevorderd NSCLC De meerderheid van de patiënten had niet-plaveiselceltype NSCLC, wild type EGFR, geen anaplastisch lymfoomkinase (ALK) translocatie, PD-L1-expressie gemeten door tumor proportion score (TPS) minder dan 50%, ECOG-prestatiestatusscore van 1 en één eerdere lijn van systemische behandeling.	PD-1 remmers nivolumab, pembrolizumab en PD-L1 remmer atezolizumab versus docetaxel FDA-approved doses (pembrolizumab 200 mg iedere 3 weken, nivolumab 3 mg/kg iedere 2 weken, en atezolizumab 1200 mg iedere 3 weeks)	OS PFS AE (adverse events) Ook OS, PFS gebaseerd op PDL1 expressie <1%, ≥1 %, ≥5 % en ≥50 %	tweedelijns behandeling monotherapie Studies in de pediatrische populatie werden geëxludeerd, evenals studies met een andere dosis van hetzelfde produkt Lang termijn updates - 2 jaar nivolumab (Checkmate-017) - 3 jaar nivolumab (Checkmate-057) - 2 jaar atezolizumab (OAK) Alle 5 trials open label Hoog risico op bias voor atezolizumab studies (Ritmeyer et al. 2017; Fehrenbacher et al. 2016)

Kenmerken van geselecteerde netwerk meta-analyses melanoom

Eerste auteur, jaar van publicatie	Type onderzoek, bewijsklasse, follow-up duur	Aantal patiënten	Patiëntkenmerken	Interventie (relevant voor uitwisselbaarheid) en vergelijkende behandeling	Relevante uitkomstmaten voor beoordeling uitwisselbaarheid	Commentaar, risk of bias
Franken, 2019	NMA, systematic review in Embase, Medline en Cochrane, alle fase III RCT's in timeframe 1 januari 2010 – 11 maart 2019	14.376 (28 fase III RCT's) Uiteindelijk warden 17 RCT's (met 19 behandelopties) geïncludeerd voor de effectiviteit en 15 RCT's voor de veiligheid.	Gevorderd, niet-operabel (stadium III, IV) melanoom	nivolumab, pembrolizumab, nivolumab+ ipilimumab, versus dacarbazine (gepoold met temozolomide, paclitaxel en paclitaxel+ carboplatine, o.b.v. een vergelijkbare effectiviteit en veiligheid.	PFS OS TRAE's (treatment related adverse events)	Het bewijs werd gegenereerd met een Bayesian-fixed-effects-model-NMA. Naast PD-(L)1-remmers (i.v.) werden in deze NMA ook studies met BRAF- en MEK-remmers (oraal) geïncludeerd.

Bijlage 3: Marktontwikkelingen

Indicatieuitbreidingen bestaande PD-(L)1-remmers
Bron: Horizonscan Geneesmiddelen Zorginstituut Nederland, uitvraag november 2022

Stofnaam	Hoofdindicatie	Indicatie	Aantal patiënten	Potentiële totale kosten per jaar	(Verwachte) registratie
Atezolizumab	HCC stadium II/III, eerste lijn	Atezolizumab plus bevacizumab in high-risk hepatocellular carcinoma after curative resection or ablation			Juni 2023
Cemiplimab	NSCLC, locally advanced or metastatic, eerste lijn	Extension of indication to include LIBTAYO in combination with platinum-based chemotherapy for the first-line treatment of adult patients with locally advanced NSCLC who are not candidates for definitive chemoradiation or metastatic NSCLC with no EGFR, ALK or ROS1 aberrations, independent of PD-L1 expression.	<500	€ 45.500.000	April 2023
Dostarliumab	Ovarian Stadium III of IV	Stage III or IV non mucinous epithelial ovarian, fallopian tube, or peritoneal cancer (collectively referred to as "ovarian cancer")	662	€ 29.790.000	
Durvalumab	Blaaskanker Neoadjuvant en adjvuant	Neo-adjuvant durvalumab met chemotherapie en adjuvant durvalumab voor behandeling in patiënten met spier invasieve blaaskanker.	150-200	€ 11.812.500	2024
	Blaaskanker Lokaal gevorderd of gemetastaseerd	Unresectable locally advanced or metastatic urothelial cancer in combination with tremelimumab and chemotherapy	<700	€ 47.250.000	November 2023
	HCC locoregionaal	Durvalumab (+/- bevacizumab) in combinatie met TACE in patiënten met locoregionale HCC.	60-90	€ 6.800.000	2023
	NSCLC Advanced Eerste lijn	1L advanced NSCLC	<4450	€ 300.000.000	2023
	NSCLC Stadium IB, III of IIIA	Completely resected NSCLC	3871-4361	€ 277.800.000	2023

	NSCLC Stadium III (niet resectabel)	Lokaal gevorderd, niet-resectabel NSCLC (stadium III)	735-1226	€ 66.000.000	2023
	NSCLC Stadium IV Eerste lijn	Non-small cell lung cancer (NSCLC) stage IV, in combination with chemo, 1L.			2023
	NSCLC Stadium IV Eerste lijn	Extension of indication to include first-line treatment, with Imfinzi in combination with tremelimumab and platinum-based chemotherapy, of adults with metastatic NSCLC with no sensitizing epidermal growth factor receptor (EGFR) mutation or anaplastic lymphoma kinase (ALK) genomic tumour aberrations.	<300	€ 29.000.000	Januari 2023
	SCLC	Limited stage small cell lung cancer (LS-SCLC) following concurrent platinum-based chemotherapy and radiation therapy in combination with Tremelimumab.	<510	€34.425.000	2024
	Galwegen Locally advanced or metastatic	Extension of indication to include IMFINZI in combination with chemotherapy for the treatment of adults with locally advanced or metastatic biliary tract cancer (BTC).	<248	€ 26.000.000	Februari 2023
	HCC Unresectable	Extension of indication to include IMFINZI in combination with tremelimumab for the treatment of adults with unresectable hepatocellular carcinoma (uHCC).	<65	€ 4.387.500	April 2023
Pembrolizumab	Hoofd-halskanker Lokaal gevorderd	Locally Advanced Head and Neck Squamous Cell Carcinoma With Chemoradiation.	<375	€ 33.750.000	Mei 2023
	Melanoom Advanced Eerste lijn	1L treatment with pembrolizumab for advanced melanoma, in combination with lenvatinib.	<744	€ 67.000.000	2023
	HCC Eerste lijn	Advanced Hepatocellular Carcinoma in combination with lenvatinib (1L).	<158	€ 14.220.000	Mei 2023 NB: mogelijk geen registratie vanwege negatieve studieresultaten
	Slokdarm (Neo)adjuvant	Treatment in the neoadjuvant or adjuvant setting of previously untreated adults with gastric and			Februari 2023

		gastroesophageal junction (GEJ) adenocarcinoma.			
	CRPC Gemetastaseerd	Treatment of men with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) who have not received chemotherapy for mCRPC but have progressed on or are intolerant to Next Generation Hormonal Agent (NHA).	<3000	€270.000.000	April 2023 NB: mogelijk geen registratie vanwege negatieve studieresultaten
	CRPC Gemetastaseerd	3L treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC), after NHA and chemotherapy treatment (extensively pretreated mCRPC) combined with Olaparib	<3000	€270.000.000	2024 NB: mogelijk geen registratie vanwege negatieve studieresultaten
	Slokdarm /maag Advanced HER2-	indication for treatment with pembrolizumab in combination with chemotherapy (Cisplatin combined with 5-Fluorouracil [FP regimen] or oxaliplatin combined with capecitabine [CAPOX regimen]) in the treatment of HER2 negative advanced gastric or GEJ adenocarcinoma in adult participants.	260-290	€ 24.750.000	Mei 2023
	Slokdarm / maag Advanced HER2+	indication for treatment with pembrolizumab plus trastuzumab in combination with standard of care chemotherapy for adults with HER2 positive Advanced Gastric or Gastroesophageal Junction (GEJ) Adenocarcinoma			Mei 2023
	Galwegen Advanced / unresectable Eerste lijn	indication for treatment with pembrolizumab plus gemcitabine/cisplatin as first-line therapy in participants with advanced and/or unresectable biliary tract carcinoma	<248	€22.320.000	Juni 2023
	NSCLC Stadium IB/II/IIIA	Treatment of patients with Stage IB/II-IIIA non-small cell lung cancer (NSCLC) who have undergone surgical resection (lobectomy or			December 2022

		pneumonectomy) with or without adjuvant chemotherapy			
	Melanoom Stadium IIB, IIC, III	Extension of indication to include the adjuvant treatment of adults and adolescents aged 12 years and older with Stage IIB, Stage IIC or stage III melanoma and to include the treatment of adolescents aged 12 years and older with advanced melanoma for Keytruda	<1531	€138.000.000	Juli 2022

Verwachte nieuwe PD-(L)1-remmers
Bron: Horizonscan Geneesmiddelen Zorginstituut Nederland, uitvraag november 2022

Stofnaam	**Hoofdindicatie**	**Indicatie**	**Aantal patiënten**	**Potentiële totale kosten per jaar**	**(Verwachte) registratie**
Sintilimab	NSCLC Locally advanced or metastatic Eerste lijn	Eerstelijns behandeling voor gemetastaseerd niet-plaveiselcel NSCLC (sintilimab in combination with pemetrexed and platinum-based chemotherapy is indicated for the first-line treatment of patients with locally advanced or metastatic nonsquamous non-small cell lung cancer with no epidermal growth factor receptor (EGFR) or anaplastic lymphoma kinase (ALK) genomic aberrations).	< 3500	€150.000.000	2023 NB: De Horizonscan geeft aan dat deze registratie mogelijk niet zal plaatsvinden
Tislelizumab	Slokdarmkanker Locally advanced or metastatic Tweede lijn	2L locally advanced or metastatic ESCC (esophageal squamous-cell carcinoma)			Mei 2023
	Slokdarmkanker Locally advanced or metastatic Eerste lijn	1L locally advanced or metastatic ESCC (esophageal squamous-cell carcinoma)	<343		2024
	NSCLC Locally advanced or metastatic Tweede lijn	2L NSCLC (mono): As monotherapy for the treatment of locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC) after prior chemotherapy in adults			Mei 2023
	NSCLC Locally Advanced or metastatic	1L non-squamous NSCLC (combi): In combination with	0-888		Juni 2023

	Eerste lijn	pemetrexed and platinum-containing chemotherapy for the first-line treatment of locally advanced or metastatic non-squamous NSCLC in adults whose tumors have no EGFR or ALK positive mutations			
	Hoofd-halskanker Recurrent/ metastatic Eerste lijn	1L recurrent/metastatic nasopharyngeal cancer (NPC).	<28		2024
	Maagkanker Locally advanced or metastatic Eerste lijn	1L locally advanced or metastatic gastric carcinoma	<504		2024
Toripalimab	NSCLC Stadium IV Eerste lijn	Patients with advanced non-small cell lung cancer without activated EGFR mutation (exon 19 deletion, or exon 21 L858R, exon 21 L861Q, exon 18 G719X or exon 20 S768I mutations) and ALK fusion in combiantion With Chemotherapy.	249-999		December 2023