

> Retouradres Postbus 320, 1110 AH Diemen

Aan de minister van Volksgezondheid,  
Welzijn en Sport  
Postbus 20350  
2500 EJ 's Gravenhage

**Zorginstituut Nederland**  
Pakket

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

T +31 (0)20 797 89 59

**Contactpersoon**

dr. M. van der Graaff  
T +31 (0)20 797 88 92

0530.2015096143

Datum 1 september 2015  
Betreft eerste rapportage van het geneesmiddel nivolumab (Nivolumab BMS®) bij gevorderde (plaveiselcel) niet-kleincellige longkanker

**Onze referentie**  
2015096143

Geachte mevrouw Schippers,

Begin juli hebt u het Zorginstituut verzocht om een beoordeling te doen van het geneesmiddel nivolumab (voorlopige merknaam: Nivolumab BMS®; later dit jaar wordt het Opdivo®).

**Aanleiding**

De motivering voor uw verzoek is te vinden in de kamerbrief van 9 juli, getiteld "Sluis voor intramurale geneesmiddelen". In het kort komt het er op neer, dat u voor intramurale geneesmiddelen met een voorzienbaar groot kostenbeslag, bij wijze van uitzondering, kan bepalen dat een product niet automatisch instroomt in het verzekerde pakket, maar in een "sluis" wordt geplaatst. De "sluis" houdt in dat het geneesmiddel eerst expliciet wordt uitgesloten van vergoeding. Op basis van een eerste rapportage door het Zorginstituut vinden vervolgens prijsonderhandelingen plaats. Naar de mening van het Zorginstituut kan er pas sprake zijn van instroom vanuit de "sluis" als er een volledig pakketadvies beschikbaar is, gevolgd door een voor uw ministerie acceptabele uitkomst van onderhandelingen met de registratiehouder.

**Een nieuwe klasse interventies in de oncologie**

Nivolumab is een vertegenwoordiger van een nieuwe klasse oncologische middelen, de zogenaamde PD-1 remmers. Het wordt onder andere toegepast bij de indicatie niet-kleincellig longcarcinoom (NSCLC). Vooralsnog is daarvan alleen de plaveiselcel ('squamous') indicatie geregistreerd. Binnenkort volgt de niet-plaveiselcel ('non-squamous') indicatie. Het is de intentie van VWS om de afspraken met de fabrikant in eerste aanleg te maken op het terrein van de toepassing van het product bij longkanker. Voor beide indicaties, plaveiselcel en niet-plaveiselcel, is nivolumab in de "sluis" geplaatst. U heeft het Zorginstituut gevraagd om nivolumab voor de inmiddels geregistreerde indicatie plaveiselcel voor 1 september 2015 te beoordelen. De indicatie niet-plaveiselcel volgt spoedig daarna.

**Geen pakketadvies**

U heeft het Zorginstituut gevraagd nivolumab bij longkanker te beoordelen voor opname in het verzekerde pakket. Wij zullen dit advies in december afronden. Een

pakketadvies, met een maatschappelijke weging op basis van de vier pakketcriteria, is voor 1 september niet mogelijk gebleken. Onder normale omstandigheden baseert het Zorginstituut zijn advies mede op een dossier aangeleverd door de fabrikant. Een dergelijk dossier is echter nog niet beschikbaar. De essentiële informatie over de grondslag voor registratie van de plaveiselcel toepassing, de zogenaamde EPAR, heeft de Europese registratieautoriteit (EMA) pas in de eerste week van augustus gepubliceerd. Voorts heeft de fabrikant nog geen farmaco-economisch model ontwikkeld. Op basis van de beschikbare informatie heeft het Zorginstituut wel een eerste rapportage op de onderdelen effectiviteit en budgetimpact op kunnen stellen. Deze eerste rapportage biedt voldoende houvast om de onderhandelingen met de fabrikant te beginnen.

**Zorginstituut Nederland**  
Pakket

**Datum**  
1 september 2015

**Onze referentie**  
2015096143

### **Pakketadvies volgt**

In samenwerking met een externe partij zal het Zorginstituut een farmaco-economisch model ontwikkelen. Daarmee kunnen wij nivolumab, alsmede andere nieuwe interventies met PD-1 remmers bij longkanker, op een correcte wijze farmaco-economisch toetsen. Op basis van de vier pakketcriteria geven wij dan een gewogen oordeel over de vraag of nivolumab voor de indicatie longkanker al dan niet in kan stromen in het pakket, dan wel of er beperkingen gesteld moeten worden aan de toepassing van nivolumab voor deze indicatie.

Het Zorginstituut zal het pakketadvies uitbrengen binnen een week na de bespreking van het concept in de bestuursvergadering van 7 december.

### **Reikwijdte van deze eerste rapportage**

De gepubliceerde klinische studie bevat voldoende data om een duidelijk beeld te kunnen krijgen van de klinische effectiviteit van toepassing bij de plaveiselcel variant van het niet-kleincellig longcarcinoom. Hiermee is het goed mogelijk om een antwoord te geven op de vraag of dit product in deze (sub)indicatie kan gelden als "stand van de wetenschap en praktijk". Hiervoor verwijs ik u naar bijgaand farmaco-therapeutisch (FT) rapport.

Ten behoeve van de prijsonderhandelingen heeft het Zorginstituut voorts in de bijgaande Budget Impact Analyse (BIA) de budgetimpact voor zowel de plaveiselcel als de niet-plaveiselcel indicatie berekend.

Ondanks de korte doorlooptijd heeft toch een consultatie van belanghebbende partijen<sup>1</sup> plaatsgevonden, met een kortere responstermijn dan gebruikelijk. Ook de raadpleging van de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) is versneld doorgevoerd.

### **Bevindingen van het Zorginstituut**

Wij komen in deze eerste rapportage van het Zorginstituut tot de volgende bevindingen.

#### *Advies van de WAR*

De WAR is het eens met de opvatting van het Zorginstituut dat nivolumab bij de voorliggende indicatie beschouwd kan worden als behorende tot "de stand van de wetenschap en praktijk", maar dan uitsluitend voor relatief fitte patiënten (ECOG 0 en 1). Voor minder fitte patiënten (ECOG 2) is er geen bewijs. Verder heeft de

---

<sup>1</sup> De volgende partijen zijn geraadpleegd en hebben ondanks zeer korte responstermijn gereageerd: de beroepsgroep (NVALT, NVMO); ZN; IKNL; BMS; Levenmetkanker; VAGZ

WAR geadviseerd dat er onvoldoende bewijs is om door te behandelen na progressie. Bij patiënten die in de studie zaten en langer werden behandeld, is een positief effect daarvan niet overtuigend bewezen. Voorts is de WAR het eens met de aanpak van de budget impact analyse (BIA). De schattingen van de te voorziene patiëntenaantallen zijn gemaakt met inbreng van de beroepsgroep, met name de NVALT.

**Zorginstituut Nederland**  
Pakket

**Datum**  
1 september 2015

**Onze referentie**  
2015096143

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

Er is één gepubliceerde studie, waarbij nivolumab is vergeleken met docetaxel, beschikbaar. Deze studie laat een overlevingswinst zien van ruim 3 maanden voor nivolumab ten opzichte van docetaxel. Deze winst in algehele overleving is weliswaar niet bijzonder groot maar gegeven het feit dat longkanker in de gemetastaseerde setting een korte overleving kent, klinisch relevant. Dit is ook de mening van de Amerikaanse beroepsgroep, de ASCO, die bij 'squamous' longcarcinoom een ondergrens voor minimale betekenisvolle overlevingswinst definieert van 2,5 tot 3 maanden. De CieBOM is iets royaler en hanteert, zij het onder voorwaarden, een algemene ondergrens van 2 maanden. Verder komt uit de studie naar voren dat nivolumab minder ernstige bijwerkingen heeft vergeleken met docetaxel.

In het FT-rapport signaleert het Zorginstituut wel enige onzekerheden over studie-opzet en -rapportage. Volgens de terminologie van de gehanteerde beoordelingsmethode (GRADE) is er voor relatief fitte patiënten (ECOG 0 en 1) niettemin sprake van veel vertrouwen in de resultaten ten aanzien van langere algehele overleving, en vermindering van ernstige ongewenste effecten, beide kritische uitkomstmaten. Dat betekent dat verder onderzoek zeer waarschijnlijk het vertrouwen in het gevonden effect niet zal veranderen. Het Zorginstituut komt dan ook tot de conclusie dat nivolumab behoort tot de 'stand van de wetenschap en praktijk'.

#### *Kostenaspecten*

Voor 2018 wordt de budgetimpact van behandeling van plaveiselcel NSCLC met nivolumab in Nederland geschat op €46-€74 miljoen terwijl de behandeling van niet-plaveiselcel NSCLC geschat wordt op €80-€129 miljoen. De totale budgetimpact van behandeling met nivolumab voor NSCLC voor 2018 bedraagt dan €127-€203 miljoen. Hierin zijn substitutie-effecten met andere geneesmiddelen reeds verwerkt.

Ten aanzien van de voorziene budgetimpact voor het totaal van de plaveiselcel en de niet-plaveiselcel indicatie stelt het Zorginstituut vast dat de budgetimpact dermate hoog is dat, gegeven bestaande budgetten, verdringing op kan treden van andere vormen van zorg. Onder deze omstandigheden acht het Zorginstituut een zorgvuldige weging van de kosteneffectiviteit van groot belang. De budgetimpact zal bovendien nog hoger uitvallen als behandelaars nivolumab in de toekomst al in een eerder stadium van NSCLC gaan voorschrijven. Longspecialisten hebben bij monde van hun beroepsvereniging (NVALT) in de consultatieronde aangegeven dat het nu nog te vroeg is om duidelijk te kunnen aangeven wanneer de behandeling moet worden gestaakt. De EPAR laat de mogelijkheid open om door te gaan zolang er sprake is van "clinical benefit" (niet nader gespecificeerd). De NVALT wijst bovendien op een subpopulatie van 20 % van de patiënten die een langdurige respons vertoont. Dat betekent dat rekening moet worden gehouden met een langere behandelduur dan in de studies is gerapporteerd. De in de BIA gehanteerde behandelduur van 6 maanden moet dan

ook worden beschouwd als een ondergrens voor de behandelduur. Nivolumab is verder ook al in gebruik bij melanoom. Tevens is bekend dat momenteel klinisch onderzoek plaatsvindt in meerdere nieuwe indicaties, zodat wij serieus rekening moeten houden met een nog grotere budgetimpact van PD-1 remmers in het algemeen (en dus ook voor nivolumab) op de middellange termijn.

**Zorginstituut Nederland**  
Pakket

**Datum**  
1 september 2015

**Onze referentie**  
2015096143

#### *Gepast gebruik*

U heeft het Zorginstituut gevraagd ook in te gaan op afspraken over gepast gebruik. Het Zorginstituut is in overleg met partijen over gepast gebruik bij oncologische producten, zowel in het algemeen als meer specifiek voor nivolumab. Het Zorginstituut komt hierop terug in het pakketadvies.

#### **Conclusie Zorginstituut**

De conclusie van het Zorginstituut is dat nivolumab voor de indicatie plaveiselcel NSCLC voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk. De budgetimpact is echter erg hoog. Een weging van de positieve effecten en de kosten, vanuit het maatschappelijk perspectief, volgt in het pakketadvies van december.

#### **Algemene aanpak door het Zorginstituut van "sluismiddelen"**

In de brief van 9 juli aan de kamer hebt u het vooruitzicht geschetst dat nivolumab het eerste, maar naar verwachting zeker niet het enige, voorbeeld van een "sluismiddel" zal zijn. Het Zorginstituut beschouwt het blokkeren van automatische instroom van nieuwe intramurale middelen met een voorzienbaar groot kostenbeslag door plaatsing in "de sluis" als een nuttige procedure. Graag overleggen wij nader met uw ministerie over de aanpak van toekomstige "sluis" producten. Zo zijn afspraken nodig over realistische tijdlijnen. Tevens moet het voor betrokken bedrijven en andere belanghebbenden duidelijk zijn wat van hen gevraagd kan worden (bijvoorbeeld ten aanzien van het leveren van informatie) als u besluit een product in de "sluis" te plaatsen.

*Voorzitter Raad van Bestuur*

Arnold Moerkamp

**Budgetimpactanalyse Nivolumab (Nivolumab  
BMS<sup>®</sup>) bij de behandeling van plaveiselcel en  
niet-plaveiselcel niet-kleincellig longcarcinoom  
(NSCLC)**

onderdeel van de initiële beoordeling van medisch  
specialistische geneesmiddelen

Datum        13 augustus 2015  
Status        Concept



## Colofon

Volgnummer 2015087348

Contactpersoon

Auteur(s) mw. N. Dragt, C. Streuper

Afdeling Sector Zorg, afdeling Pakket





## Inhoud

### **Colofon 1**

### **Inleiding 5**

	<b>1</b>	<b>Uitgangspunten 7</b>
5	1.1	Aantal patiënten 7
	1.2	Kosten per patiënt per jaar 9
	1.3	Indicatieuitbreidingen en andere voorziene effecten 10
	1.4	Substitutie 11
	<b>2</b>	<b>Budgetimpactanalyse 13</b>
10	<b>3</b>	<b>Conclusies en aanbevelingen 16</b>
	<b>4</b>	<b>Referenties 17</b>



## Inleiding

5 In dit rapport worden de kosten geraamd ten laste van het gezondheidszorgbudget in het jaar 2018, indien nivolumab (BMS®) wordt toegevoegd aan het verzekerde pakket voor de behandeling van longcarcinoom. Uitgangspunten zijn hierbij het potentieel aantal patiënten, geneesmiddelenkosten en substitutie van de huidige behandeling. Ook wordt er gekeken naar potentiële indicatieverbredingen en -uitbreidingen in de toekomst.

10 Nivolumab kan worden toegepast voor de behandeling van niet-kleincellig bronchuscarcinoom (non-small cell lung carcinoma, NSCLC). Hiervan zijn twee vormen, namelijk uitgaand van plaveiselcellen en niet-plaveiselcellen. In de Angelsaksische literatuur spreekt men van 'squamous and non-squamous NSCLC'. Nivolumab is momenteel in longkanker alleen geregistreerd voor plaveiselcel  
15 carcinoom. De registratie van nivolumab voor niet-plaveiselcel NSCLC is aanstaande. Nivolumab is tevens geregistreerd voor de behandeling van melanoom.<sup>1</sup> De geregistreerde indicatie voor nivolumab binnen longkanker luidt "Behandeling van lokaal gevorderd of gemetastaseerd niet-kleincellig bronchuscarcinoom (NSCLC), subtype plaveiselcelcarcinoom, na eerdere  
20 behandeling met chemotherapie bij volwassenen".<sup>2</sup> In deze budgetimpactanalyse (BIA) worden de kosten geraamd van de indicatie plaveiselcel en niet-plaveiselcel NSCLC.

25 Het is op dit moment niet mogelijk om naast de geraamde kosten in deze BIA een betrouwbare schatting van de kosteneffectiviteit van behandeling met nivolumab ten opzichte van docetaxel bij NSCLC te geven. Hiertoe is een modelmatige kostenutiliteitsanalyse nodig.<sup>3</sup> Ten tijde van het schrijven van dit rapport is een dergelijke studie niet voorhanden. Het Zorginstituut zal daarom in een later stadium van het pakketadvies van nivolumab (en andere PD-1 remmers) de volledige  
30 farmaco-economische beoordeling presenteren, als onderdeel van maatschappelijke argumenten die gewogen moeten worden bij een besluit voor opname in het verzekerde pakket.

35 Een volledige (modelmatige) kosteneffectiviteitsanalyse geeft aanvullend op een BIA de volgende informatie:

- 40 1) Een schatting van de voor kwaliteit van leven gecorrigeerde overlevingswinst (incrementele QALY's), rekening houdend met de overlevingswinst en het gunstigere bijwerkingenprofiel van nivolumab ten opzichte van de huidige behandeling. Ook kan dan de kosteneffectiviteit, de verhouding tussen (meer)kosten en de gezondheidswinst, worden meegewogen.
- 45 2) Een meer complete schatting van alle relevante kosten en effecten door een levenslange tijdshorizon en een maatschappelijk perspectief te hanteren. Bij een analyse vanuit volledig maatschappelijk perspectief, worden ook andere kosten en baten naast geneesmiddelenkosten betrokken. Ligdagen, toedieningskosten, kosten van bijwerkingen, mantelzorg enzovoorts kunnen veel uitmaken bij een dergelijke analyse.
- 50 3) Een modelmatige kosteneffectiviteitsanalyse indentificeert bronnen van onzekerheid, bijvoorbeeld met betrekking tot de patiëntselectie. Dit is cruciaal om de impact van die onzekerheden in kaart te brengen.

5

In de klinische studies heeft bijvoorbeeld een selectie van patiënten plaatsgevonden met relatief weinig complicaties en co-morbiditeiten, in verhouding tot de populatie patiënten die in de dagelijkse praktijk zullen worden behandeld. In de dagelijkse praktijk kan de overlevingswinst dan ook lager uitvallen.

10

15

*De inhoudelijke bespreking is afgerond in de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) vergadering van 24 augustus 2015.*

# 1 Uitgangspunten

## 1.1 Aantal patiënten

5 Patiënten die volgens de geregistreerde indicatie in aanmerking komen voor  
behandeling, zijn patiënten met stadium IIIB of IV niet-kleincellig  
bronchuscarcinoom (NSCLC) met plaveiselcelhistologie, met ziekteprogressie na een  
eerdere behandeling met platinumbevattende chemotherapie en met ECOG  
performance status 0-2.<sup>2</sup> Patiënten met een slechtere ECOG performance status  
10 zouden in principe niet meer in aanmerking komen voor behandeling met  
nivolumab.

In de pivotal klinische studie, waren echter patiënten met ECOG performance status  
0 en 1 opgenomen. Er wordt aangenomen dat in de dagelijkse praktijk alleen  
15 patiënten met ECOG 0-1 in aanmerking komen voor behandeling met nivolumab.<sup>4</sup>  
De NVALT geeft aan dat dit ook hun uitgangspunt is.  
Voor wat betreft de schatting van het aantal patiënten voor indicatie niet-  
plaveiselcel NSCLC, wordt aangenomen dat deze indicatie een zelfde subgroep  
patiënten zal beslaan en dezelfde lijn van behandeling: tweede of laterelijns  
20 behandeling en een ECOG performance score 0-1.

### *Incidentie*

25 Volgens cijfers van IKNL was in 2013 (het meest recente jaar met volledige cijfers)  
de incidentie (= aantal nieuwe longkankerpatiënten) van longkanker in Nederland  
12.110.<sup>5</sup> Hiervan was 86% (10.414 patiënten) gediagnosticeerd met NSCLC.<sup>5</sup> Van  
deze patiënten hebben 2720 patiënten plaveiselcel carcinoom en 4843 niet-  
plaveiselcelcarcinoom. De beroepsgroep geeft aan dat de schatting van het aantal  
patiënten met niet-plaveiselcelcarcinoom kan worden gebaseerd op het aantal  
patiënten met een adenocarcinoom. Deze incidentie lijkt redelijk stabiel. Er wordt  
aangenomen dat deze niet zal veranderen in de komende jaren tot 2018.

### *Gemetastaseerde of lokaal gevorderde patiënten, in aanmerking komend voor chemotherapie*

30 De commissie BOM geeft in haar advies over nivolumab bij de behandeling van  
plaveiselcel carcinoom van de long het volgende aan met betrekking tot een  
35 schatting van het aantal patiënten met plaveiselcel carcinoom, dat in aanmerking  
zal komen voor behandeling met nivolumab: "Bij diagnose komt meer dan 50  
procent van de patiënten niet meer in aanmerking voor een in opzet curatieve  
behandeling. Daarnaast ontwikkelt 40 tot 50 procent van de patiënten die eerder in  
opzet curatief behandeld waren in de loop van de tijd metastasen op afstand. Voor  
40 deze patiënten (WHO-performance status 0-2) bestaat de standaard eerstelijns  
palliatieve behandeling uit platinumbevattende chemotherapie. Bij progressie is er  
bij patiënten in voldoende klinische conditie een indicatie voor tweedelijns  
behandeling."<sup>6</sup>

45 Data van IKNL laten zien dat ten tijde van diagnose, 53% van de patiënten met  
NSCLC zich in stadium IIIB/IV bevonden.<sup>7</sup> Dit cijfer komt overeen met  
bovenstaande bevindingen van de CieBOM. Op basis van overlevingsdata in een  
studie met Nederlandse NSCLC patiënten, komt naar voren dat ongeveer 60% van  
de resterende 47% patiënten met stadium I-IIIa uiteindelijk alsnog in stadium  
50 IIIB/IV terecht zal komen.

In de berekening wordt uitgegaan van de schattingen 53% en 60% respectievelijk.<sup>8</sup>

We nemen aan dat van alle patiënten met diagnose plaveiselcelcarcinoom uiteindelijk ruim 80% in aanmerking zal komen voor eerstelijns behandeling met chemotherapie.

5 De patiënten die in aanmerking komen voor tweedelijnsbehandeling, is de groep patiënten die in aanmerking zal komen voor behandeling met nivolumab. Er zijn vooralsnog geen cijfers beschikbaar voor het aantal patiënten, dat na eerstelijns behandeling met chemotherapie, met een voldoende performance score, in  
10 aanmerking komt voor tweedelijnsbehandeling met nivolumab. Daarom zullen voor de berekening van het aantal patiënten dat met nivolumab zal worden behandeld, aannames gedaan moeten worden.

15 In de berekening worden twee scenario's genomen. In scenario 1 zal 50% van de patiënten die eerstelijns behandeling hebben gehad, vervolgens in aanmerking komen voor behandeling met nivolumab, zoals de fabrikant van nivolumab voorstelt in zijn BIA. In scenario 2 alle patiënten die eerstelijns behandeling hebben gehad en een voldoende performance score hebben (ECOG 0,1) uiteindelijk in aanmerking  
20 komen voor behandeling met nivolumab. Scenario 2 betreft dus een maximaal scenario. Voor de indicatie niet-plaveiselcel carcinoom worden dezelfde scenario's gehanteerd.

25 Van alle patiënten die toe zijn aan tweedelijns behandeling, komen alleen patiënten met ECOG 0 en 1 in aanmerking voor nivolumab. Er wordt aangenomen dat 20% van de patiënten zich in een slechte gezondheidstoestand bevindt (ECOG 2 en hoger) en daarmee niet in aanmerking meer komt voor behandeling met nivolumab.<sup>9,11</sup> In het maximale scenario 2, is het uitgangspunt dat 80% van de patiënten in aanmerking komt voor behandeling met nivolumab.

30 Er wordt geen rekening gehouden met patiënten die mogelijk in studieverband behandeld zullen worden, en waarvoor de behandelingskosten voor rekening van de fabrikanten zullen komen.

#### *Verhouding mannen/vrouwen*

35 Er zijn meer mannen dan vrouwen die plaveiselcel carcinoom hebben in Nederland. Volgens cijfers van IKNL is de verhouding in 2013 72% mannen en 28% vrouwen. Voor niet-plaveiselcel carcinoom zijn er geen duidelijke verschillen waargenomen tussen mannen en vrouwen.<sup>5</sup>

#### *Totaal aantal longkankerpatiënten behandeld met nivolumab in 2018*

40 Tabel 1 geeft een overzicht van de geschatte patiëntenaantallen voor zowel plaveiselcel als niet-plaveiselcel NSCLC. Gezien de ernst van de aandoening en de doorgaans geringe overlevingsduur van patiënten met gevorderd en gemetastaseerd NSCLC, is de aanname gedaan dat behandeling in de eerstelijns tot progressie en de  
45 vervolghandeling met nivolumab in de tweede lijn in hetzelfde jaar plaatsvinden.

50

**Tabel 1: Geschatte aantal patiënten met niet-kleincellig carcinoom dat in 2018 in aanmerking komt voor behandeling met nivolumab**

	2018	
Aantal nieuwe longkankerpatiënten	12.110	
Patiënten met NSCLC (86%)	10.414	
	plaveiselcel (squamous)	niet-plaveiselcel (non-squamous)
Patiënten met plaveiselcel NSCLC en niet-plaveiselcel NSCLC <sup>2</sup>	2720	4843
Patiënten dat uiteindelijk in aanmerking komt voor 1 <sup>e</sup> lijns chemotherapie (80%) <sup>6</sup>	2203	3923
Aantal patiënten dat in aanmerking komt voor tweedelijns behandeling nivolumab (50% - 80%)	1102-1763	1961-3138
Aantal mannen (72% plaveiselcel / 50% niet-plaveiselcel )	793-1296	981-1569
Aantal vrouwen (28% plaveiselcel / 50% niet-plaveiselcel)	308-494	981-1569

## 1.2 Kosten per patiënt per jaar

### *Dosering*

5 De aanbevolen dosering voor nivolumab is 3 mg/kg lichaamsgewicht, en nivolumab moet elke twee weken worden toegediend<sup>2</sup>

10 Omdat nivolumab per kg lichaamsgewicht gedoseerd wordt is er een verschil in (cumulatieve) dosering tussen mannen en vrouwen. Nederlandse mannen wogen in 2013 gemiddeld 84 kg en Nederlandse vrouwen gemiddeld 70 kg<sup>10</sup>  
Bij patiënten in ziektestadium IIIb /IV kan verwacht worden dat zich enige mate van cachexie heeft voorgedaan. Desondanks zal in de berekening worden uitgegaan van bovenstaande gemiddelde waarden. Het betreft een hoge schatting.

### *Prijs nivolumab*

15 Er zijn grote en kleine flacons nivolumab beschikbaar:  
- Flacon groot 100 mg: 10 ml met 10 mg/ml nivolumab à €1.480,77  
- Flacon klein 40 mg: 4 ml met 10 mg/ml nivolumab à €592,31

### *Kosten per patiënt per toediening*

20 Mannen: Een man van 84 kg heeft per toediening 252 mg nivolumab nodig wat neerkomt op 1 grote en 4 kleine flacons. Per toediening kost dit dus €3.850.

25 Vrouwen: Een vrouw van 70 kg heeft per toediening 210 mg nivolumab nodig wat neerkomt op 2 grote en 1 kleine flacon. Per toediening kost dit dus €3.553.  
Er wordt uitgegaan van spillage van overgebleven substantie.

### *Behandelduur*

30 Het is vooralsnog onduidelijk hoe lang patiënten behandeld zullen worden met nivolumab. In de klinische studie van Brahmer et al. wordt een mediaan van 8 toedieningen gerapporteerd.<sup>11</sup> De fabrikant geeft aan dat het *gemiddeld* aantal toedieningen bij deze studie 12 bedroeg.<sup>12</sup>  
In deze berekening wordt uit gegaan van het *gemiddelde* aantal toedieningen omdat het gemiddelde beter de werkelijkheid benadert voor budgetimpact berekeningen.

### Totale kosten behandeling

De berekening van de kosten per patiënt staat weergegeven in Tabel 2.

5

<b>Tabel 2: Kosten per patiënt voor toepassing van nivolumab</b>		
Dosering	3 mg/kg	
Interval	Iedere 2 weken	
Prijs grote flacons (10 ml a 10 mg/ml)	€1.481	
Prijs kleine flacons (4 ml a 10 mg/ml)	€592	
Behandelduur / aantal behandelingen	6 maanden / 12 behandelingen	
	Man (84 kg)	Vrouw (70 kg)
Benodigde hoeveelheid nivolumab	252 mg (1 grote en 4 kleine flacons)	210 mg (2 grote en 1 kleine flacons)
Totale kosten per behandeling	€3.850	€3.554
Totale kosten per patiënt per totale kuur	€46.200	€42.646

### 1.3 Indicatieuitbreidingen en andere voorziene effecten

#### Behandeling na progressie

10 In de pivotal klinische studie van Brahmer et al was het toegestaan om na progressie door te behandelen met nivolumab als dit gepaard ging met klinisch voordeel voor de patiënt.<sup>11</sup> Ook in een eerdere fase 2 studie was het toegestaan om door te behandelen.<sup>13</sup>

15 In de fase 3 studie van Brahmer et al, werden van de 135 patiënten die met nivolumab werden behandeld, 28 patiënten na progressie doorbehandeld (~20%). Gemiddeld ontvingen deze patiënten na progressie 6 toedieningen binnen de studietijd. Van drie van deze patiënten was de behandeling zelfs nog gaande aan het einde van de studie.

20 In de studies werden geen duidelijke criteria vermeld wanneer doorbehandelen was toegestaan, of wat werd verstaan onder voordelen voor de patiënt. Het is onduidelijk of doorbehandelen na progressie ook in de dagelijkse Nederlandse praktijk zal worden toegepast en of de in de studie vermelde aantallen representatief zijn.

#### Indicatie uitbreiding van tweedelijns naar eerstelijns behandeling

30 Voor de longkanker en melanoom indicaties wordt indicatieverbreiding onderzocht, zoals eerdere lijns behandeling. Mocht nivolumab ook als eerstelijns behandeling worden ingezet bij de indicatie NSCLC, zal het potentieel aantal patiënten dat voor behandeling in aanmerking komt, overeen komen met scenario 2, zij het dan dat de behandelduur vermoedelijk langer wordt.

#### Nieuwe indicaties

35 Van invloed op mogelijke toekomstige budgetimpact van behandeling met nivolumab (en de gehele klasse van PD-1 remmers) in de oncologie is het klinische



programma dat momenteel loopt voor nivolumab.

5 Binnenkort wordt goedkeuring van EMA verwacht voor de indicatie niet-plaveiselcel NSCLC.. Verder voert de fabrikant een breed onderzoeksprogramma uit in verschillende typen kanker. Hoewel onduidelijk is in welke patiëntenpopulaties nivolumab onderzocht wordt en of het überhaupt tot registratie leidt, is wel duidelijk dat het gaat om veel potentiële patiënten die in de toekomst behandeld kunnen worden met nivolumab of een andere PD-1 remmer.

10 Tabel 3 vat samen in welke indicaties onderzoek wordt gedaan met nivolumab inclusief de incidentie in Nederland van de verschillende ziektebeelden in 2013. Het is aannemelijk dat in de komende jaren de behandeling met PD-1 remmers een belangrijk marktaandeel zal krijgen in deze ziekten. Hoewel het moeilijk is om in te schatten om welke aantallen het gaat is het niet ondenkbaar dat 50% van de patiënten in tabel 3 in enige fase van hun ziekte behandeld zal worden met een PD-1 remmer.

**Tabel 3: Aandoeningen waarin nivolumab en andere PD-1 remmers worden onderzocht inclusief de incidentie van deze aandoeningen in Nederland in 2013**

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

#### 20 **1.4 Substitutie**

De huidige standaardbehandeling in de tweede lijn voor plaveiselcel en niet-plaveiselcel NSCLC is docetaxel. Er wordt aangenomen dat behandeling met docetaxel €3.222 per patiënt kost:

- 25
- In de tweede lijn is de aanbevolen dosering voor docetaxel in longkanker 75 mg/m<sup>2</sup> lichaamsoppervlak.<sup>14</sup>
  - Doseringfrequentie: elke drie weken.<sup>14</sup>
  - Bij een lichaamsoppervlakte van 2,05 m<sup>2</sup> voor mannen en 1,79 m<sup>2</sup> voor vrouwen betekent dit dat mannen en vrouwen per behandeling één 16 ml flacon docetaxel met een concentratie 10 mg/ml nodig hebben à €805/flacon<sup>10,15,16</sup>
- 30
- Aangenomen is dat de gemiddelde behandeling met docetaxel in Nederland uit 4 toedieningen bestaat.<sup>6</sup> Kosten: €3.222,-



## 2 Budgetimpactanalyse

In tabel 4 staat een overzicht van de geraamde kosten ten laste van het gezondheidsbudget, wanneer nivolumab aan het bestaande behandelingsarsenaal wordt toegevoegd bij de indicatie plaveiselcel en niet-plaveiselcel NSCLC.

5

<b>Tabel 4: Raming van de totale kosten in 2018 van de toevoeging van nivolumab aan het behandelarsenaal voor NSCLC</b>				
<b>Geslacht</b>	<b>Aantal patiënten</b>	<b>Totale kosten nivolumab</b>	<b>Substitutie docetaxel</b>	<b>Totale kosten</b>
<b><i>Plaveiselcel (squamous) NSCLC</i></b>				
Man	793-1296	46.200	3.222	€34-€55 miljoen
Vrouw	308-494	42.646	3.222	€12-€19 miljoen
<b>Totaal plaveiselcel</b>				<b>€46-€74 miljoen</b>
<b><i>Niet-plaveiselcel (non-squamous) NSCLC</i></b>				
Man	981-1569	46.200	3.222	€42-€67 miljoen
Vrouw	981-1569	42.646	3.222	€38-€62 miljoen
<b>Totaal niet plaveiselcel</b>				<b>€80-€129 miljoen</b>

10

Voor 2018 wordt de budgetimpact van behandeling van plaveiselcel NSCLC met nivolumab in Nederland geschat op €46-€74 miljoen terwijl de behandeling van niet-plaveiselcel NSCLC geschat wordt op €80-€129 miljoen. De totale budgetimpact van behandeling met nivolumab voor NSCLC wordt voor 2018 geschat op €127-€203 miljoen.

15

### *Opmerkingen*

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

20

1 Van alle patiënten die behandeld zijn met een eerstelijns behandeling chemotherapie zal uiteindelijk 50%-80% in aanmerking komen voor behandeling met nivolumab.

25

2 Er is aangenomen dat 20% van de patiënten die in aanmerking komen voor tweedelijns behandeling, een ECOG performance score hebben van 2 of slechter. Deze patiënten komen niet in aanmerking voor behandeling met nivolumab.

30

3 Omdat er geen ervaring is in de praktijk met behandeling van NSCLC patiënten met nivolumab is het onduidelijk hoe lang patiënten gemiddeld worden behandeld. De duur van de behandeling heeft een belangrijke impact op de uitkomst.

Aangezien de studie nog gaande was ten tijde van publicatie, zou het mogelijk kunnen zijn dat het hier genoemde gemiddeld aantal behandelingen een onderschatting is en de werkelijk kosten per patiënt hoger uitvallen.

- 4 In deze budgetimpactanalyse wordt uit gegaan dat patiënten na ziekteprogressie stoppen met behandeling met nivolumab. In de klinische studies zijn patiënten echter ook doorbehandeld na progressie. Zoals beschreven in de vorige sectie werd ~20% van de patiënten in de klinische studie doorbehandeld en ontvingen zij vervolgens gemiddeld 6 toedieningen. Als deze cijfers representatief zijn voor de dagelijkse praktijk, kunnen de kosten nog eens 10% hoger uitvallen dan de geraamde kosten in tabel 4. Het is belangrijk dat behandelaars goede afspraken maken wanneer er geen sprake meer is van klinisch voordeel en dat gestopt kan worden met de behandeling.
- 5
- 10
- 15
- 20
- 25
- 30
- 35
- 40
- 45
- 50
- 55
- 4 In deze budgetimpactanalyse wordt uit gegaan dat patiënten na ziekteprogressie stoppen met behandeling met nivolumab. In de klinische studies zijn patiënten echter ook doorbehandeld na progressie. Zoals beschreven in de vorige sectie werd ~20% van de patiënten in de klinische studie doorbehandeld en ontvingen zij vervolgens gemiddeld 6 toedieningen. Als deze cijfers representatief zijn voor de dagelijkse praktijk, kunnen de kosten nog eens 10% hoger uitvallen dan de geraamde kosten in tabel 4. Het is belangrijk dat behandelaars goede afspraken maken wanneer er geen sprake meer is van klinisch voordeel en dat gestopt kan worden met de behandeling.
  - 5 Er wordt veel klinisch onderzoek gedaan in de NSCLC patiëntenpopulatie (vnl. met andere PD-1 producten). De fabrikant geeft aan dat 30-40% van alle NSCLC patiënten aan een klinische studie meedoet. De fabrikant geeft aan dat de medicatie die deze patiënten krijgen in principe niet ten laste van de zorgverzekeringswet komt. Het genoemde percentage is een schatting. Vooralsnog is niet duidelijk om welke studies het gaat en of een vergelijkende behandeling die al wel onderdeel is van het verzekerde pakket, niet toch vanuit de basisverzekering gefinancierd wordt. Gekozen is om in de berekening het aantal patiënten dat mogelijk deelneemt aan klinische studies niet in mindering te brengen op het totaal.
  - 6 Er is in de berekening uitgegaan van het gemiddelde gewicht van de Nederlandse mannen en vrouwen. Mogelijk wijkt het gemiddelde gewicht van de Nederlandse NSCLC patiëntenpopulatie af van die van de Nederlandse populatie, waardoor de geneesmiddelenkosten per patiënt in de praktijk lager zijn. Als rekening wordt gehouden met een lager gewicht, zouden de kosten per patiënt 4% lager uitvallen dan in deze raming berekend.
  - 7 In de huidige berekening wordt uitgegaan van enige spillage. Het is mogelijk dat gezien de hoge prijs en het aantal patiënten, de zorg voor deze patiënten geconcentreerd zal worden in een beperkt aantal ziekenhuizen. Deze concentratie van zorg zou kunnen leiden tot betere pooling van doseermomenten, met als gevolg grotere aantallen patiënten tegelijk, waardoor de (kosten van) spillage afnemen.
  - 8 Er wordt verwacht dat binnen afzienbare tijd een andere PD-1 remmer op de markt komt. Indien dit gebeurt voor 2018, zal het in deze BIA berekende aantal patiënten behandeld worden met deze beide middelen. Vanuit de optiek van de zorgverzekering maakt het niet uit of het budget wordt uitgegeven aan nivolumab of het nieuwe middel zolang de behandelingen min of meer gelijk geprijsd zijn.

De genoemde onzekerheden betreffen het aantal potentiële patiënten en dosering, gemiddelde behandelduur, behandeling na progressie, hebben alle invloed op de geschatte budget impact. Aangezien een aantal van deze parameters moeilijk te schatten is, is daarmee tevens de impact op het budget onzeker is. Er is gekozen om hier alleen de onzekerheden te benoemen en geen extra scenario analyses toe te voegen, te meer daar niet alle onzekerheden tot een kostenopdrijvend effect zullen leiden.

#### **Conclusie budgetimpact**

Rekening houdend met bovenstaande aannames zal de vergoeding van nivolumab bij plaveiselcel (squamous) niet-kleincellig longcarcinoom (NSCLC) gepaard gaan met totale kosten tussen €46-€74 miljoen terwijl de behandeling van niet-

5

plaveiselcel (non-squamous) NSCLC geschat wordt op €80-€129 miljoen. Hierbij bestaat met name onzekerheid over de behandelduur met nivolumab in de Nederlandse praktijk (inclusief de kans op behandeling na progressie), en het aantal patiënten met lokaal gevorderd of gemetastaseerde ziekte dat daadwerkelijk wordt behandeld.

### 3 Conclusies en aanbevelingen

5 Vergoeding van nivolumab bij niet-kleincellig longcarcinoom (NSCLC) gaat gepaard met een aanzienlijk budgetimpact op het Nederlands zorgbudget. De kosten voor plaveiselcel NSCLC worden geraamd tussen €46-€74 miljoen terwijl de behandeling van niet-plaveiselcel NSCLC geschat wordt op €80-€129 miljoen. Onzekerheden die deze schatting kunnen beïnvloeden zijn:

- 10
- 1) De schatting van het aantal patiënten dat na eerstelijnsbehandeling met chemotherapie ook een tweedelijnsbehandeling met nivolumab zal ontvangen
  - 2) De duur van behandeling
  - 3) De kans op behandeling na progressie
  - 4) De kans dat nivolumab in de eerste lijn ingezet gaat worden.

15 NB: de totale budgetimpact van de PD-1 remmers kan door de indicaties die nog zullen volgen nog aanmerkelijk stijgen.

20 Hoewel er een afdoende kosteneffectiviteitsanalyse ontbreekt, lijkt de kans klein dat met de huidige prijs en behandelstrategie behandeling met nivolumab in de NSCLC indicaties een kosteneffectieve interventie is.

## 4 Referenties

---

- <sup>1</sup> EMA. SPC Opdivo melanoma. 2015. Geraadpleegd augustus 2015 via [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/003985/WC500189765.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003985/WC500189765.pdf)
- <sup>2</sup> EMA. SPC nivolumab plaveiselcel NSCLC. 2015. Geraadpleegd augustus 2015, via [http://www.ema.europa.eu/docs/nl\\_NL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/003840/WC500190648.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/nl_NL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003840/WC500190648.pdf)
- <sup>3</sup> Richtlijnen farmaco-economisch onderzoek 2006. Zorginstituut Nederland
- <sup>4</sup> ZiN farmacotherapeutisch rapport nivolumab
- <sup>5</sup> Integraal Kankercentrum Nederland. [www.cijfersoverkanker.nl](http://www.cijfersoverkanker.nl) geraadpleegd op 4 augustus 2015
- <sup>6</sup> NVMO-Commissie BOM. Nivolumab bij gevorderd plaveiselcelcarcinoom van de long (e-publicatie). augustus 2015 Medische Oncologie. Geraadpleegd in augustus 2015 via [http://www.nvmo.org/adviezen\\_commissie\\_bom.htm](http://www.nvmo.org/adviezen_commissie_bom.htm)
- <sup>7</sup> Integraal Kankercentrum Nederland. Kankerzorg in beeld, longkanker. Geraadpleegd augustus 2015 via [www.iknl.nl](http://www.iknl.nl)
- <sup>8</sup> van der Drift MA, Karim-Kos HE, Siesling S, et al. Progress in standard of care therapy and modest survival benefits in the treatment of non-small cell lung cancer patients in the Netherlands in the last 20 years. *J Thorac Oncol.* 2012;7(2):291-8.
- <sup>9</sup> Schnabel PA, Smit E, de Castro Carpeno J., et al. Influence of histology and biomarkers on first-line treatment of advanced non-small cell lung cancer in routine care setting: Baseline results of an observational study (FRAME). *Lung Cancer,* 2012;78:263-269
- <sup>10</sup> Statline CBS; 2013; persoonskenmerken 2010-2013. geraadpleegd juli 2015
- <sup>11</sup> Brahmer J, Brahmer J, Reckamp KL, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2015;aheadofprint May 31.
- <sup>12</sup> Bristol Myers-Squibb. Data on file
- <sup>13</sup> Rizvi NA, Mazieres J, Planchard D, et al. Activity and safety of nivolumab, an anti-PD-1 immune checkpoint inhibitor, for patients with advanced, refractory squamous non-small-cell lung cancer (CheckMate 063): a phase 2, single-arm trial. *Lancet Oncol* 2015;16:257-65.
- <sup>14</sup> EMA SPC docetaxel
- <sup>15</sup> DuBois D, DuBois EF. A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. *Arch Intern Medicine.* 1916; 17:863-71.
- <sup>16</sup> [www.medicijnkosten.nl](http://www.medicijnkosten.nl), geraadpleegd augustus 2015

Farmacotherapeutisch rapport nivolumab  
(Nivolumab BMS®) bij de behandeling van  
plaveiselcel NSCLC

Datum 1 september 2015  
Status Definitief





## Colofon

Zaaknummer	2015087436
Volgnummer	2015087475
Contactpersoon	dr. Martin van der Graaff, secretaris +31 (0)20 797 88 92
Auteur(s)	R. Dupree F. van Heesch
Afdeling	Sector Zorg, afdeling Pakket

## Inhoud

### **Colofon 1**

### **Samenvatting 3**

#### **1 Inleiding 4**

1.1 Achtergrond 4

1.2 Vraagstelling literatuuronderzoek 6

#### **2 Zoekstrategie & selectie van geschikte studies 8**

2.1 Zoekstrategie 8

2.2 Databases & websites 8

2.3 Selectiecriteria en beoordelingsmethode 8

#### **3 Resultaten 9**

3.1 Resultaten literatuursearch 9

3.2 Gunstige en ongunstige effecten 9

#### **4 Stand van de wetenschap en praktijk 17**

#### **5 Literatuur 18**

#### **Bijlage 1: Overzicht geïncludeerde studies 20**

#### **Bijlage 2: Overzicht geëxcludeerde studies 21**

#### **Bijlage 3: Overzicht gebruikte richtlijnen en standaarden 22**

#### **Bijlage 4: Risk of bias 23**

## Samenvatting

In dit farmacotherapeutisch rapport beschrijft Zorginstituut Nederland de inhoudelijke beoordeling van nivolumab bij de behandeling van patiënten met lokaal gevorderd of gemetastaseerd niet-kleincellig longcarcinoom met plaveiselcel histologie, na eerdere behandeling met platinumbevattende chemotherapie. Nivolumab is daarbij vergeleken met docetaxel, wat op dit moment gezien wordt als de standaardbehandeling bij deze patiënten. Het Zorginstituut heeft zich hierbij laten adviseren door haar Wetenschappelijke Adviesraad (WAR).

Zorginstituut Nederland is tot de eindconclusie gekomen dat nivolumab bij de behandeling van patiënten met plaveiselcel niet-kleincellig longcarcinoom stadium IIIB/IV en ECOG performance status 0-1, die eerder behandeld waren met platinumbevattende chemotherapie, voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk.

De belangrijkste uitkomsten van het studieprogramma zijn een overlevingswinst van drie maanden bij behandeling met nivolumab vergeleken met behandeling met docetaxel. De mediane overleving was 9,2 maanden bij behandeling met nivolumab en 6,0 maanden bij behandeling met docetaxel. Er zijn aanzienlijk minder patiënten met ernstige ongunstige effecten (graad 3-4) bij behandeling met nivolumab vergeleken met docetaxel bij deze patiënten. Ook is er een statistisch significant verschil gevonden in progressievrije overleving en in het aantal patiënten dat de behandeling staakte als gevolg van ongunstige effecten, in het voordeel van nivolumab.

Het vertrouwen in de uitkomsten op overleving en aantal patiënten met ernstige ongunstige effecten is van hoge kwaliteit. Er is daarom veel vertrouwen in de schatting van het effect op overleving en ongunstige effecten. Verder onderzoek zal zeer waarschijnlijk het vertrouwen in de schattingen niet veranderen. Omdat nivolumab alleen is onderzocht bij patiënten met ECOG performance status 0-1 gaat deze conclusie alleen op voor deze patiënten en niet voor patiënten met ECOG 2.

Criteria voor het doorbehandelen van patiënten met nivolumab na progressie zijn op dit moment onduidelijk. Ook is niet aangetoond wat de (toegevoegde) effectiviteit hiervan is, afgezet tegen de ongunstige effecten ervan.

# 1 Inleiding

## 1.1 Achtergrond

### 1.1.1 Aandoening

Longkanker is voor 85% van de gevallen toe te schrijven aan blootstelling aan sigarettenrook. Andere risicofactoren zijn blootstelling aan asbest, arsenicum en radongas.<sup>1,2</sup>

Globaal kan longkanker onderverdeeld worden in twee vormen: kleincellig en niet-kleincellig. Niet-kleincellig longkanker (NSCLC), ongeveer 85% van de gevallen van longkanker, kan weer onderverdeeld worden in verschillende histologische subtypes, namelijk plaveiselcelcarcinoom, adenocarcinoom, grootcellig carcinoom en ongedifferentieerd carcinoom. Ongeveer 26% van de patiënten met NSCLC heeft een plaveiselcelcarcinoom.<sup>3</sup>

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

### 1.1.2 Symptomen

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

### 1.1.3 Incidentie / Prevalentie

De incidentie van NSCLC was in 2013 10.414: ongeveer 62 per 100.000 inwoners. Hiervan was de incidentie van plaveiselcel NSCLC 2.720, ongeveer 16 per 100.000 inwoners. Hiervan was de incidentie bij mannen groter dan bij vrouwen: 1.950 resp. 770. De prevalentie plaveiselcel NSCLC was in 2013 6.201.<sup>3,4</sup>

### 1.1.4 Ernst

Bij een groot gedeelte van de patiënten die met longkanker worden gediagnosticeerd is er al sprake van gemetastaseerde ziekte. Van de gediagnosticeerde patiënten komt 20% in aanmerking voor tumorresectie.<sup>5</sup> De overige patiënten komen hiervoor niet in aanmerking, doordat de tumor zich locoregionaal heeft uitgebreid of is gedissemineerd.

De ernst van de ziekte is afhankelijk van het ziektestadium. Wanneer longkanker in een vroeg stadium wordt gediagnosticeerd en de tumor nog chirurgisch verwijderd kan worden, zijn de overlevingskansen aanzienlijk hoger dan wanneer de tumor in een gevorderd stadium wordt ontdekt. De 5-jaarsoverleving bij patiënten met primaire tumor met een afmeting van 2 cm of minder (stadium T1a) is 65-80% na een lobectomie. De 5-jaarsoverleving bij patiënten met gemetastaseerde tumoren (stadium IV) die behandeld worden met een combinatie van chemotherapie met radiotherapie is 9-14%.<sup>5</sup>

De ziektelast wordt bepaald op basis van het verlies van kwaliteit van leven en mogelijke verkorting van de levensduur. In de 2010 Global Burden of Disease (GBD) studie van de WHO is de 'disability weight' voor gemetastaseerde NSCLC 0,48.<sup>6</sup>

#### 1.1.5 *Standaardbehandeling / Vergelijkende behandeling*

De behandeling van NSCLC wordt beschreven in een Nederlandse richtlijn (2011), en een Europese (ESMO, 2015).<sup>1,5</sup>

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

Zowel de Nederlandse richtlijn als de ESMO-richtlijn geeft aan dat bij patiënten met stadium IIIB/IV plaveiselcel NSCLC en een ECOG performance status (PS) 0-2 die in aanmerking komen voor systemische chemotherapie, de aanbevolen eerstelijnsbehandeling bestaat uit vier cycli (ESMO: maximaal zes) platinumbevattende chemotherapie, zoals cisplatine of (bij contra-indicatie voor cisplatine) carboplatine. Dit dient te worden gecombineerd met een derdegeneratie chemotherapeutikum, zoals paclitaxel, docetaxel, gemcitabine, pemetrexed, vinorelbine of irinotecan. Er is geen voorkeur voor één van de combinaties, maar een derde middel toevoegen levert geen verdere gezondheidswinst op. Pemetrexed is niet geregistreerd voor behandeling van patiënten met plaveiselcelhistologie NSCLC. Combineren van cisplatine en pemetrexed wordt expliciet afgeraden bij plaveiselcelhistologie NSCLC.<sup>1,5,7</sup>

Bij progressie na een eerstelijnsbehandeling zijn patiënten met plaveiselcel NSCLC aangewezen op een tweedelijnsbehandeling. De Nederlandse richtlijn geeft bij deze subgroep geen voorkeursbehandeling aan, maar stelt dat docetaxel monotherapie een standaardtherapie is geworden. De ESMO-richtlijn beveelt specifiek docetaxel aan. Volgens de Nederlandse richtlijn is topotecan non-inferieur aan docetaxel en komt erlotinib bij ECOG PS 3 in aanmerking. De keuze is afhankelijk van verschillende patiëntkenmerken zoals performance status, therapievrij interval en eerdere behandeling. Topotecan wordt in Nederland toegepast bij ongeveer 400 patiënten<sup>1</sup>, inclusief patiënten met indicatie ovariumcarcinoom. Topotecan lijkt daarom niet de standaardbehandeling te zijn in Nederland. Docetaxel is bovendien effectiever dan erlotinib bij patiënten met wildtype EGFR bij de tweedelijnsbehandeling van gevorderd NSCLC.<sup>8</sup> Een combinatiebehandeling is in de tweedelijnssetting niet aangewezen.<sup>5</sup> De cieBOM stelt in haar beoordeling van nivolumab dat docetaxel in deze behandellijn de standaardbehandeling is.<sup>9</sup> Derhalve komt docetaxel het meest in aanmerking als standaardbehandeling na progressie op eerstelijnsbehandeling met een platinumbevattende chemotherapie.

<sup>1</sup> GIPdatabank. Zorginstituut Nederland, Diemen. Via [www.gipdatabank.nl](http://www.gipdatabank.nl)

- 1.1.6 *Nivolumab (Nivolumab BMS®) concentraat voor oplossing voor infusie*
- 1.1.6.1 **Geregistreerde indicatie**  
Behandeling van lokaal gevorderd of gemetastaseerd niet-kleincellig bronchuscarcinoom (NSCLC), subtype plaveiselcelcarcinoom, na eerdere behandeling met chemotherapie bij volwassenen.<sup>10</sup>
- 1.1.6.2 **Dosering**  
3 mg/kg lichaamsgewicht i.v. gedurende 60 minuten om de twee weken. Dosisescalatie of -verlaging wordt niet aanbevolen. Uitstel of staken van toedieningen kan nodig zijn.<sup>10</sup>
- 1.1.6.3 **Werkingsmechanisme**  
"Nivolumab is een humaan immunoglobuline G4 (IgG4) monoklonaal antilichaam (HuMAb), dat zich bindt aan de geprogrammeerde celdood-1(PD-1)-receptor en de interactie met PD-L1 en PD-L2 blokkeert. De PD-1-receptor is een negatieve regulator voor T-cel-activiteit, waarvan is aangetoond dat deze betrokken is bij de controle van T-cel-immunresponsen. De liganden PD-L1 en PD-L2, die tot uiting komen in antigeen-presenterende cellen, kunnen door tumoren of andere cellen in de micro-omgeving van de tumor tot expressie worden gebracht. Hechting van PD-1 aan deze liganden zorgt voor de remming van T-cel-proliferatie en secretie van cytokines. Nivolumab maakt T-cel-responsen mogelijk, waaronder anti-tumorresponsen, door middel van blokkering van PD-1 binding aan PD-L1 en PD-L2 liganden. In syneneïsche[sic] muismodellen leidde het blokkeren van PD-1-activiteit tot verminderde tumorgroei."<sup>10</sup>
- 1.1.6.4 **Bijzonderheden**  
Nivolumab is bij ministeriële regeling vooralsnog van het verzekerde pakket uitgesloten.<sup>11</sup> De behandeling kan worden vervolgd zolang klinisch voordeel wordt waargenomen of totdat de behandeling door de patiënt niet meer wordt verdragen.<sup>10</sup>
- 1.2 Vraagstelling literatuuronderzoek**
- 1.2.1 *Vraagstelling*  
Wat is de therapeutische waarde van nivolumab (Nivolumab BMS®) bij plaveiselcel NSCLC vergeleken met docetaxel?
- 1.2.2 *Patiëntenpopulatie*  
Patiënten met stadium IIIB of IV NSCLC met plaveiselcelhistologie, met ziekteprogressie na een eerdere behandeling met platinumbevattende chemotherapie. Hoewel de richtlijn stelt dat patiënten met ECOG performance status 0-2 in aanmerking komen voor systemische chemotherapie, is nivolumab alleen toe te passen bij ECOG 0-1.<sup>5,10</sup>
- 1.2.3 *Interventie*  
Nivolumab
- 1.2.4 *Behandeling waarmee wordt vergeleken*  
Docetaxel
- 1.2.5 *Relevante uitkomstmaten*  
Cruciale uitkomstmaat voor effectiviteit is de overlevingsduur. Hiervoor kan algehele

overleving (OS) worden gemeten. Progressievrije overleving (PFS), gedefinieerd als tijd van randomisatie tot hetzij ziekteprogressie hetzij dood ongeacht oorzaak, beschouwen we als een surrogaatuitkomstmaat voor overleving. Tevens zijn ernstige ongunstige effecten een cruciale uitkomstmaat. Hiervoor analyseren we de incidentie van graad 3-4 ongunstige effecten en aantal stakers als gevolg van ongunstige effecten.

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

Ziekteprogressie dient radiologisch te worden bepaald middels de RECIST criteria.<sup>12,13</sup>

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



## 2 Zoekstrategie & selectie van geschikte studies

### 2.1 Zoekstrategie

Bij de beoordeling werd gebruik gemaakt van de Samenvatting van de productkenmerken (SPC) van het registratiedossier en de European Public Assessment Report (EPAR) van de European Medicines Agency (EMA). Tevens is er een literatuursearch verricht op 8 juli 2015 met de zoektermen:

```
("Lung Neoplasms"[Mesh] OR lung*[tiab] OR pulmon*[tiab] OR NSCLC[tiab])  
AND  
(nivolumab [Supplementary Concept] OR nivolumab[tiab] OR nivolumab[ot])
```

### 2.2 Databases & websites

De literatuursearch is doorgevoerd in Medline, EMBASE, en de Cochrane Library.

De websites van de volgende organisaties zijn gescreend betreffende richtlijnen voor plaveiselcel NSCLC: Oncoline, ESMO, NVMO.

### 2.3 Selectiecriteria en beoordelingsmethode

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

RCT's kwamen in aanmerking voor inclusie. Ongecontroleerde fase 1- of 2-studies zijn geëxcludeerd.

Voor de beoordeling is gebruik gemaakt van de GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) systematiek.<sup>14</sup>

## 3 Resultaten

### 3.1 Resultaten literatuursearch

De literatuursearch leverde 3 hits op. Er is 1 studie geïnccludeerd op basis van de literatuursearch. De kenmerken van de geselecteerde studie is weergegeven in bijlage 1. De geëxcludeerde studies zijn weergegeven in bijlage 2. De geïnccludeerde richtlijnen en overige bronnen zijn weergegeven in bijlage 3.

### 3.2 Gunstige en ongunstige effecten

#### 3.2.1 Evidentie

In een multicenter, gerandomiseerde open-label fase III studie (CheckMate 017) waren patiënten (ECOG 0-1) geïnccludeerd met stadium IIIB/IV niet-kleincellig longcarcinoom met plaveiselcelhistologie met terugkerende ziekte na één eerdere behandeling met platinumbevattende chemotherapie. Patiënten met eerder behandelde en stabiele hersenmetastasen werden in de studie toegelaten, evenals patiënten bij wie eerder een onderhoudsbehandeling met een tyrosinekinaseremmer heeft plaatsgevonden.

352 patiënten namen deel aan deze studie, waarvan er 272 patiënten werden gerandomiseerd naar een behandeling met nivolumab (n=135) en naar een behandeling met docetaxel (n=137). 80 patiënten zijn voorafgaand aan randomisatie geëxcludeerd, het grootste deel (n=67) omdat zij niet langer aan de studiecriteriën voldeden. Er werd gestratificeerd voor eerdere behandeling met paclitaxel en geografische regio. Patiënten werden behandeld tot ziekteprogressie of staken vanwege toxiciteit. Behandeling met nivolumab mocht gecontinueerd worden na ziekteprogressie ingeval er, naar oordeel van de behandelaar, sprake was van klinisch voordeel van de behandeling. Docetaxelbehandeling mocht niet worden gecontinueerd na progressie.

Primaire uitkomstmaat was algehele overleving, secundaire uitkomstmaten objectieve respons rate (ORR; middels RECIST-criteria<sup>13</sup>, door de onderzoekers bepaald), progressievrije overleving en kwaliteit van leven door middel van de EQ5D en 'Lung cancer symptom scale' en veiligheid. Ook werd het verband tussen (retrospectief bepaalde) PD-L1-expressie en effectiviteit als secundaire uitkomstparameter geanalyseerd.

De studie is vroegtijdig gestaakt op basis van pregespecificeerde criteria, maar het geplande aantal deelnemende patiënten was op dat moment al bereikt.

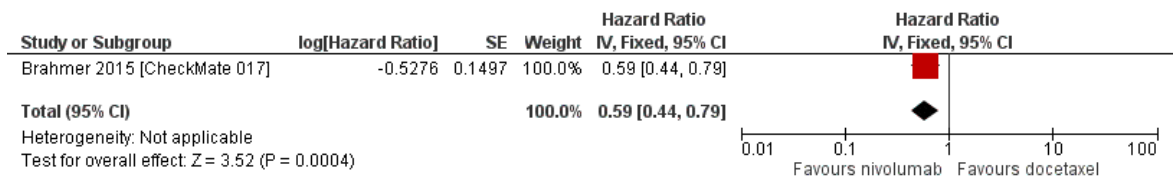
De op dit moment enige publicatie van deze studie betreft een interimanalyse bij *database lock* een maand voordat de studie werd gestaakt, van onder andere algehele overleving, progressievrije overleving en objectieve respons. Kwaliteit van leven is nog niet gepubliceerd.

Geïnccludeerde en gerandomiseerde patiënten hadden een mediane leeftijd van 63 jaar en 76% was man. 80% van de patiënten had ziektestadium IV en 19% IIIB (rest onbekend). 76% van de patiënten had ECOG score 1 en ruim 90% was een huidige of vroegere roker. Eerdere systemische behandeling omvatte in alle gevallen platinumbevattende therapie, en tevens onder andere gemcitabine (ongeveer de helft van de patiënten) en paclitaxel bij 1/3 van de patiënten. In de nivolumab-groep waren iets meer mannen dan in de docetaxel-groep: 82 resp. 71%. Er waren

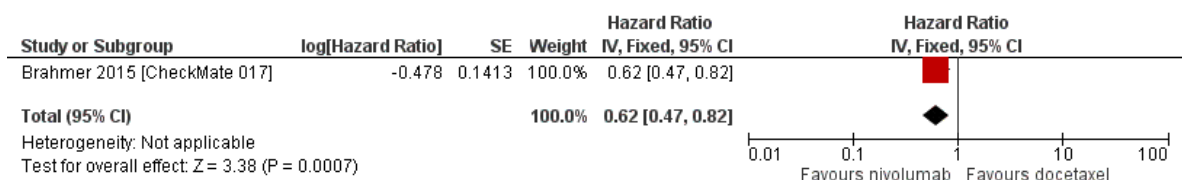
iets minder patiënten met ECOG 0 in de nivolumabgroep dan in de docetaxelgroep (20% vs. 27%). Qua leeftijdsverdeling waren er iets minder patiënten  $\geq 75$  jaar in de nivolumabgroep (8%) dan in de docetaxelgroep (13%).

In de nivolumabgroep werden mediaan 8 (mediaan) doses studiemedicatie toegediend, in de docetaxelgroep mediaan 2 (mediaan) doses. 28 patiënten uit de nivolumabarm werden na progressie doorbehandeld met nivolumab (1-33 aanvullende doses).

Behandeling met nivolumab leidde tot een statistisch significant verschil in mediane overleving van 3,2 maanden (HR: 0,59; 95% BI: 0,44-0,79;  $p=0,008$ ; figuur 1). De mediane overleving was 9,2 maanden in de nivolumabarm en 6,0 maanden in de docetaxelarm. De 1-jaarsoverleving was 42% bij behandeling met nivolumab en 24% bij behandeling met docetaxel (tabel 1). Er was ook een statistisch significant verschil in progressievrije overleving van 0,7 maanden (HR: 0,62; 95% BI: 0,47-0,81;  $p<0,001$ ; figuur 2). De mediane PFS was 3,5 maanden in de nivolumabarm en 2,8 maanden in de docetaxelarm (tabel 1). 20% van de patiënten behandeld met nivolumab haalde een *objective response*, ten opzichte van 9% van de patiënten behandeld met docetaxel (tabel 1).



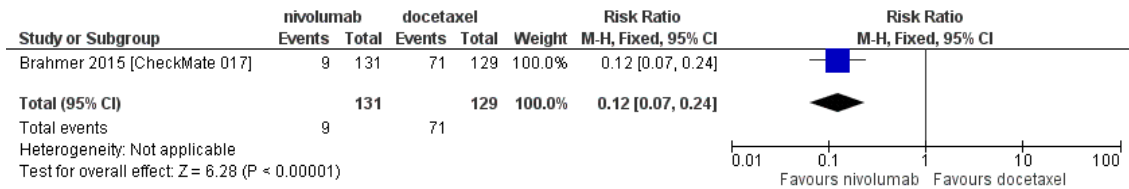
Figuur 1: Forest plot van algehele overleving (OS)



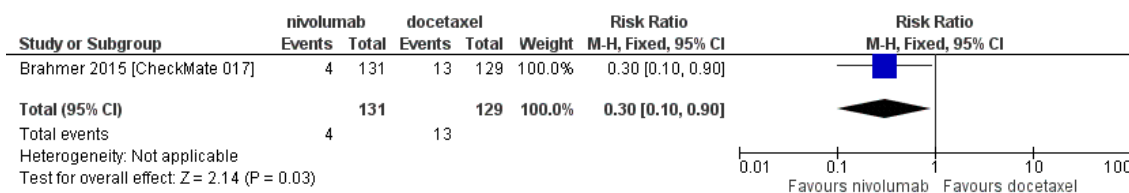
Figuur 2: Forest plot van progressievrije overleving (PFS)

Ongunstige effecten (graad 1-5) werden bij nivolumabbehandeling gerapporteerd bij 58% van de patiënten en bij docetaxelbehandeling bij 86% van de patiënten. Incidentie graad 3-4 ongunstige effecten was 7% bij nivolumabbehandeling en 55% bij docetaxelbehandeling (figuur 3). In de docetaxelarm zijn graad 3-4 incidenties van onder andere febrile neutropenie (11%); neutropenie (33%); perifere neuropathie (12%) en anemie (22%) gerapporteerd, geen van deze zijn gemeld bij patiënten behandeld met nivolumab (tabel 3). Ongunstige effecten leidden tot het staken van de behandeling bij 3% van de patiënten behandeld met nivolumab en 10% van de patiënten behandeld met docetaxel (figuur 4).

De kwaliteit van het bewijs voor algehele overleving en graad 3-4 ongunstige effecten is van hoge kwaliteit. De kwaliteit van het bewijs voor progressievrije overleving is van lage kwaliteit en die voor het aantal patiënten dat de behandeling staakte vanwege ongunstige effecten is van redelijke kwaliteit (tabel 2 en bijlage 4). Kwaliteit van leven is niet gepubliceerd.



Figuur 3: Forest plot van aantal patiënten met graad 3-4 ongunstige effecten



Figuur 4: Forest plot van aantal patiënten dat de behandeling staakt als gevolg van ongunstige effecten

Tabel 1: Gunstige effecten van nivolumab vergeleken met docetaxel bij patiënten met plaveiselcel NSCLC

	<i>nivolumab</i> (n = 135)	<i>docetaxel</i> (n = 137)	HR (95% BI)	p
<i>primaire eindpunt</i>				
<b>Algehele overleving</b>			0,59 (0,44-0,79)	<0,001
mediaan, maanden (95% BI)	9,2 (7,3-13,3)	6,0 (5,1-7,3)		
1-jaars (95% BI)	42% (34%-50%)	24% (17%-31%)		
<i>secundaire eindpunten</i>				
<b>Progressievrije overleving</b>	3,5 (2,1-4,9)	2,8 (2,1-3,5)	0,62 (0,47-0,81)	<0,001
maanden (95% BI)				
<b>Objective response</b>	27 (20%; 95% BI: 14-28%)	12 (9%; 95% BI: 5-15%)	OR: 2,6 (1,3-5,5)	0,008
n (%)				

Objective response is gedefinieerd als de som van de patiënten met complete en partiële respons, volgens RECIST-criteria. Afkortingen: HR: hazard ratio; BI: betrouwbaarheidsinterval; OR: odds ratio

In de studie was bepaling van de mate PD-L1 expressie retrospectief mogelijk bij 94% van de patiënten. Deze bepaling is uitgevoerd om de hypothese te toetsen dat mate van expressie van het ligand een voorspeller kan zijn van de behandeluitkomst. Er werd echter geen relatie aangetoond tussen effectiviteit en mate van PD-L1 expressie.

Tabel 2: GRADE-beoordeling van gunstige en ongunstige effecten van nivolumab vergeleken met docetaxel bij patiënten met plaveiselcel NSCLC

No of studies	Quality assessment						No of patients		Effect		Quality	Importance
	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Nivolumab	Docetaxel	Relative (95% CI)	Absolute		
<b>Overleving (follow-up 11-? months<sup>1</sup>; assessed with: algehele overleving (OS))</b>												
1	randomised trials	no serious risk of bias <sup>2,3</sup>	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision <sup>4</sup>	none	49/135 (36.3%) <sup>5</sup>	24/137 (17.5%) <sup>5</sup>	HR 0.59 (0.44 to 0.79)	68 fewer per 1000 (from 34 fewer to 94 fewer)	ⓄⓄⓄⓄ HIGH	CRITICAL
<b>Overleving (follow-up 11-? months<sup>1</sup>; assessed with: progressie-vrije overleving (PFS))</b>												
1	randomised trials	serious <sup>2,6</sup>	no serious inconsistency	serious <sup>7</sup>	no serious imprecision	none	30/135 (22.2%) <sup>5</sup>	15/137 (10.9%) <sup>5</sup>	HR 0.62 (0.47 to 0.81)	40 fewer per 1000 (from 20 fewer to 56 fewer)	ⓄⓄⓄⓄ LOW	CRITICAL
<b>Ongunstige effecten (follow-up 11-? months<sup>1</sup>; assessed with: incidentie patiënten met ernstige (graad 3-4) ongunstige effecten)</b>												
1	randomised trials	no serious risk of bias <sup>2</sup>	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	9/131 (6.9%)	71/129 (55%)	RR 0.12 (0.07 to 0.24)	484 fewer per 1000 (from 418 fewer to 512 fewer)	ⓄⓄⓄⓄ HIGH	CRITICAL
<b>Ongunstige effecten (follow-up 11-? months<sup>1</sup>; assessed with: incidentie patiënten dat de behandeling staakt als gevolg van ongunstige effecten)</b>												
1	randomised trials	no serious risk of bias <sup>2</sup>	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious <sup>8</sup>	none	4/131 (3.1%)	13/129 (10.1%)	RR 0.30 (0.1 to 0.9)	71 fewer per 1000 (from 10 fewer to 91 fewer)	ⓄⓄⓄⓄ MODERATE	CRITICAL

<sup>1</sup> De minimum follow-up was ongeveer 11 maanden, maar het is niet bekend wat de mediane of maximale follow-up was.

<sup>2</sup> Er is enige disbalans tussen groepen, hiervoor is niet gecorrigeerd. Bias als gevolg hiervan is niet te verwachten. De studie is vroegtijdig gestaakt, waardoor overschatting van de effecten mogelijk is. De criteria voor staken zijn echter volgens strikte protocollaire regels uitgevoerd wat de kans op bias hiervoor minimaliseert.

<sup>3</sup> De studie is niet geblindeerd. Voor de uitkomstmaat overall survival zal dit naar verwachting niet tot substantiele bias leiden.

<sup>4</sup> Het is niet geheel duidelijk wat de afkapwaarden zijn voor klinische relevantie van het betrouwbaarheidsinterval van de schatting van de hazard ratio. Wel is het betrouwbaarheidsinterval vrij smal en hebben we in eerdere beoordelingen een verschil in overleving van deze omvang als klinisch relevant beschouwd. Daarom is er niet op imprecisie gedowngrade.

<sup>5</sup> Het aantal events (levende patiënten resp. levende patiënten zonder progressie) is bepaald aan de hand van het totale aantal events op het moment van databaselock. Voor de bepaling van de HR van de mediane (progressievrije) overleving is gebruik gemaakt van een stratified Cox proportional-hazards model, met een enkele covariabele (randomisatiegroep) en geanalyseerd met een dubbelzijdige log-rank test.

<sup>6</sup> Het betreft een open-label studie (ongeblindeerd). Daarbij is tumorrespons ongeblindeerd bepaald door onderzoekers in plaats van een centrale, onafhankelijke geblindeerde commissie.

<sup>7</sup> PFS is een surrogaatuitkomstmaat voor algehele overleving (OS).

<sup>8</sup> De incidentie van de stakers is klein in beide armen. Een geringe toename in een van de armen zal het effect sterk kunnen beïnvloeden. Bovendien is er een breed betrouwbaarheidsinterval, dat, bij het hanteren van grens voor klinische relevantie van het RR van 0,75, leidt tot een imprecieze schatting.

**Tabel 3: Ongunstige effecten van nivolumab vergeleken met docetaxel bij patiënten met plaveiselcel NSCLC**

	<i>meest frequent: ≥ 10% van de patiënten</i>		<i>ernstig: graad 3 of 4 volgens CTAE, versie 4.0</i>	
	<i>nivolumab (N = 131)</i>	<i>docetaxel (N = 129)</i>	<i>nivolumab (N = 131)</i>	<i>docetaxel (N = 129)*</i>
	Aantal patiënten (percentage)		Aantal patiënten (percentage)	
vermoeidheid	21 (16)	42 (33)	1 (1)	10 (8)
verminderde eetlust	14 (11)	25 (19)	1 (1)	1 (1)
asthenie	13 (10)	18 (14)		5 (4)
misselijkheid		30 (23)		2 (2)
diarree		26 (20)		3 (2)
koorts				1 (1)
pneumonitis			1 (1)	
rash				1 (1)
overgeven		14 (11)		1 (1)
buikpijn				1 (1)
spierpijn		13 (10)		
anemie		28 (22)		4 (3)
perifere neuropathie		15 (12)		3 (2)
leukopenie			1 (1)	5 (4)
neutropenie		42 (33)		38 (30)
febriele neutropenie		14 (11)		13 (10)
alopecie		29 (22)		1 (1)
tubulo-interstitiële nefritis			1 (1)	
Lambert-Eaton myastheen syndroom			1 (1)	
bovenste luchtweginfectie			1 (1)	
colitis			1 (1)	

Afkortingen: CTAE: Common Terminology for Adverse Events.

\* In de docetaxelgroep kwam ook drie maal graad 5 voor. De oorzaken daarvoor waren sepsis, interstitiële longziekte en longbloeding

### 3.2.2

#### *Discussie*

De belangrijkste data van nivolumab bij plaveiselcel NSCLC komen uit de CheckMate 017 studie. Enkele belangrijke klinische uitkomsten van deze studie zijn gepubliceerd en in deze beoordeling meegenomen.

De belangrijkste uitkomsten zijn dat er een statistisch significant verschil in overleving is gevonden. Het verschil in mediane overleving was ongeveer drie maanden. De 1-jaarsoverleving was 42% bij behandeling met nivolumab en 24% bij behandeling met docetaxel. Daarbij zijn er bij patiënten behandeld met nivolumab aanzienlijk minder ernstige ongunstige effecten (graad 3-4) dan bij patiënten behandeld met docetaxel. Ook zijn er minder patiënten die de behandeling staakten als gevolg van ongunstige effecten bij behandeling met nivolumab vergeleken met docetaxel. De grootte van de gevonden overlevingswinst van drie maanden is bescheiden, maar kan volgens de beroepsgroep als klinisch relevant worden beschouwd temeer omdat het een patiëntengroep betreft met een zeer beperkte overlevingsverwachting. De grootte van het verschil in aantal patiënten met ernstige ongunstige effecten kan als (zeer) klinisch relevant worden beschouwd. Kwaliteit van leven is in de studie wel verzameld, maar is nog niet in de wetenschappelijke literatuur gepubliceerd.<sup>b</sup>

Het bewijs voor algehele overleving en aantal patiënten met ernstige (graad 3-4) ongunstige effecten is daarbij van hoge kwaliteit. Het bewijs voor progressievrije overleving is van lage kwaliteit. Er is redelijk vertrouwen in de uitkomst dat er minder patiënten de behandeling met nivolumab staakt als gevolg van ongunstige effecten vergeleken met een behandeling met docetaxel. Het verschil is weliswaar statistisch significant, maar mogelijk niet klinisch relevant.

Hoewel de studie ongeblindeerd is uitgevoerd en vroegtijdig is gestaakt leiden deze punten in dit geval niet tot een risico op bias voor de uitkomsten op algehele overleving. Dat komt omdat blinding naar verwachting de uitkomst op overleving niet noemenswaardig zou beïnvloeden en het vroegtijdig staken van de behandeling gebaseerd is op onafhankelijk uitgevoerde analyses op basis van vooraf opgestelde criteria. Daarnaast is er enige disbalans in de groepen. Het percentage mannen is groter in de nivolumabgroep dan in de docetaxelgroep, maar het is niet duidelijk in hoeverre geslacht een prognostische factor is voor behandeluitkomst. Er bevinden zich iets meer patiënten met ECOG 0 (relatief gunstige performance status) in de docetaxelgroep vergeleken met de nivolumab groep, wat mogelijk de effecten in de docetaxelgroep enigszins overschat. Aan de andere kant zijn er iets meer oudere ( $\geq$  75 jaar, mogelijk slechtere prognose) in de docetaxel groep, wat de effecten juist mogelijk onderschat. Deze subgroep bestaat in totaal uit 29 (11%) patiënten en de invloed van deze disbalans op de ITT-populatie zal daarom gering zijn. Ook dit leidt derhalve niet tot een overtuigend risico op bias.

<sup>b</sup> In de EPAR worden enkele resultaten van de kwaliteit van leven-vragenlijsten gerapporteerd. Op basis van de 'lung cancer symptom scale' (LCSS) zijn na 12 weken een vergelijkbare proportie patiënten tussen beide armen met een ziektegerelateerde symptoomverbetering zichtbaar. De EPAR vermeldt dat de gemiddelde LCSS bij patiënten in de docetaxelarm stabiel bleef en klinisch relevant verschilde bij patiënten in de nivolumabarm vanaf 10 maanden. Uit gerapporteerde resultaten van de 'EQ-VAS' bleek dat bij in behandeling zijnde patiënten de kwaliteit van leven in beide behandelarmen verbeterde in de tijd. Er is geen toelichting over opzet- en analysemethoden (onder andere de wijze waarop de data is verzameld, ITT- of per protocolanalyse, manier van omgaan met ontbrekende datapunten). Daarbij is de EQ-VAS is daarbij slechts een onderdeel van de 'overall' kwaliteit van leven die bij een EQ-5D wordt gemeten. Het is daarom niet mogelijk deze data in voldoende mate te kunnen interpreteren en deze kunnen dan ook niet verder in deze beoordeling een rol spelen.

De kwaliteit van het bewijs voor progressievrije overleving is van lage kwaliteit. Er is voor deze uitkomstmaat een risico op bias omdat de studie ongeblindeerd is uitgevoerd en tumorrespons is bepaald door de onderzoekers, in plaats van een onafhankelijke centrale en geblindeerde commissie. Daarnaast weegt mee dat PFS niet meer dan een surrogaatuitkomstmaat is voor algehele overleving. Omdat het effect van nivolumab op overleving overtuigend is aangetoond middels de harde uitkomstmaat overleving hoeft de kwaliteit van het bewijs voor PFS niet mee te wegen in de uitkomst op overleving.

Het vertrouwen in het bewijs omtrent de algehele overleving en het aantal patiënten met ernstige ongunstige effecten is daarom hoog. Het vertrouwen in de uitkomsten op aantal patiënten dat de behandeling staakte als gevolg van ongunstige effecten is redelijk. Mogelijk is deze uitkomstmaat, mede gezien het relatief kleine aantal patiënten dat de behandeling staakte, niet sensitief genoeg om in dit geval een klinisch relevant verschil hierop aan te tonen. Daarom weegt ook de onzekerheid in deze uitkomstmaat niet doorslaggevend op tegen het hoge vertrouwen in de gevonden voordelen in ernstige (graad 3-4) ongunstige effecten.

Deze uitkomsten gaan uit van de aanname dat de in Nederland te behandelen patiëntenpopulatie beperkt is tot ECOG performance status 0-1. In de richtlijn wordt gesteld dat patiënten met ECOG performance status 0-2 in aanmerking komen voor systemische behandeling, maar er is geen bewijs op effectiviteit of ongunstige effecten voor ECOG 2. Dit kan betekenen dat zowel de gunstige als de ongunstige effecten anders kunnen uitvallen voor patiënten met performance status 2. Ook is het aantal geïncludeerde oudere patiënten gering, waardoor het moeilijk is om te kunnen vaststellen of de uitkomsten ook voor deze subgroep gelden.

In de studie werden 28 patiënten doorbehandeld ondanks progressie. Dit was toegestaan in het protocol. De studie was echter niet opgezet om de hypothese te toetsen of doorbehandelen na progressie tot betere uitkomsten leidt dan staken van de behandeling bij progressie. Ook de criteria waarmee het besluit tot doorbehandelen is genomen, zijn onduidelijk. In sommige gevallen werd hierdoor de behandelduur zeer lang verlengd. Nivolumab behoort echter tot een nieuwe klasse geneesmiddelen met een immunologisch werkingsmechanisme waardoor beredeneerd kan worden dat het hanteren van bestaande criteria voor progressie ten onrechte kan wijzen op progressieve ziekte. De NVALT stelt hierover:

“Radiologisch vastgestelde groei van de tumoren kan veroorzaakt worden door infiltratie van de tumoren met immunologische cellen. Derhalve is hier geen sprake van progressie van de tumor. Dit wordt regelmatig gezien en kan met de huidige afbeeldende technieken niet onderscheiden worden van echte progressie van de tumoren. Vandaar is het beleid om patiënten bij wie de klinische conditie niet verslechterd is door te behandelen. Op dit moment zijn hiervoor geen andere criteria vast te stellen.”

Er kan dus gesteld worden dat er sprake is van ‘face validity’ (of indrukvaliditeit) voor doorbehandelen na radiologisch vastgestelde tumorgroei, maar opgemerkt dient te worden dat (de mate van) de te behalen winst in overleving door het behandelen na progressie niet is aangetoond. Voor het oordelen over de klinisch toegevoegde waarde van doorbehandeling na progressie is additionele evidentie noodzakelijk.

Gezien de uitkomsten op overleving en het hoge vertrouwen hierin zijn er op dit moment voldoende aanwijzingen dat nivolumab voordelen biedt ten opzichte van docetaxel bij de behandeling van plaveiselcel NSCLC mits beperkt tot patiënten met



ECOG performance status 0-1. In deze afweging speelt mee dat zowel voor de gunstige alsook bij de ongunstige effecten een klinisch relevant voordeel is gevonden voor nivolumab vergeleken met docetaxel. Dit wordt ondersteund door het positieve oordeel van de beroepsgroep.

### 3.2.3

#### *Conclusie*

Er is een als klinisch relevant te duiden voordeel in mediane overleving gerapporteerd van ongeveer drie maanden bij behandeling met nivolumab van patiënten met plaveiselcel niet-kleincellig longcarcinoom stadium IIIB/IV en ECOG performance status 0-1, die eerder behandeld waren met platinumbevattende chemotherapie, vergeleken met behandeling met docetaxel. De mediane overleving was 9,2 maanden bij behandeling met nivolumab en 6,0 maanden bij behandeling met docetaxel. De 1-jaarsoverleving was 42% bij behandeling met nivolumab en 24% bij behandeling met docetaxel. Er zijn aanzienlijk minder patiënten met ernstige ongunstige effecten (graad 3-4) bij behandeling met nivolumab vergeleken met docetaxel bij deze patiënten. Ook is er een statistisch significant verschil gevonden in progressievrije overleving en in het aantal patiënten dat de behandeling staakte als gevolg van ongunstige effecten, in het voordeel van nivolumab. Het vertrouwen in de uitkomsten op overleving en aantal patiënten met ernstige ongunstige effecten is van hoge kwaliteit. Er is daarom veel vertrouwen in de schatting van het effect op overleving en ongunstige effecten. Verder onderzoek zal zeer waarschijnlijk het vertrouwen in de schattingen niet veranderen. Omdat nivolumab alleen is onderzocht bij patiënten met ECOG performance status 0-1 gaat deze conclusie alleen op voor deze patiënten en niet voor patiënten met ECOG 2.

Criteria voor het doorbehandelen van patiënten met nivolumab na progressie zijn op dit moment onduidelijk. Ook is niet aangetoond wat de (toegevoegde) effectiviteit hiervan is, afgezet tegen de ongunstige effecten ervan.

## 4 Stand van de wetenschap en praktijk

Zorginstituut Nederland concludeert dat nivolumab bij de behandeling van patiënten met plaveiselcel niet-kleincellig longcarcinoom stadium IIIB/IV en ECOG performance status 0-1, die eerder behandeld waren met platinumbevattende chemotherapie, voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk. Daarmee is nivolumab voor deze indicatie in beginsel een te verzekeren prestatie.

## 5 Literatuur

1. Reck M, Popat S, Reinmuth N, et al. Metastatic non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2014;25 Suppl 3:iii27-iii39.
2. Goldstraw P, Ball D, Jett JR, et al. Non-small-cell lung cancer. *Lancet* 2011;378:1727-40.
3. IKNL. Nederlandse Kankerregistratie. 2015. via <http://www.cijfersoverkanker.nl/>.
4. CBS. Bevolking; kerncijfers. 2014. via <http://statline.cbs.nl/StatWeb/publication/?VW=T&DM=SLNL&PA=37296ned&D1=a&D2=0,10,20,30,40,50,60,%28-1%29,I&HD=130605-0924&HDR=G1&STB=T>.
5. Landelijke werkgroep longtumoren. Richtlijn niet-kleincellig longcarcinoom versie 2.2. 2011. via <http://www.oncoline.nl/niet-kleincellig-longcarcinoom>.
6. World Health Organization. Global burden of disease 2004 update: disability weights for disease and conditions. 2004. via [http://www.who.int/healthinfo/global\\_burden\\_disease/GBD2004\\_DisabilityWeights.pdf](http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/GBD2004_DisabilityWeights.pdf).
7. EMA. SPC pemetrexed (Alimta). 2014. via [http://www.ema.europa.eu/docs/nl\\_NL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000564/WC500025611.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/nl_NL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000564/WC500025611.pdf).
8. Garassino MC, Martelli O, Broggin M, et al. Erlotinib versus docetaxel as second-line treatment of patients with advanced non-small-cell lung cancer and wild-type EGFR tumours (TAILOR): a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2013;14:981-8.
9. CieBOM. Nivolumab bij gevorderd plaveiselcelcarcinoom van de long. 2015. via <http://www.nvmo.org/files/adviezen%20commissie%20BOM/00%20-%20BOM-adviezen%20-%20Nivolumab%20bij%20NSCLCv2.pdf>.
10. EMA. SPC nivolumab plaveiselcel NSCLC. 2015. via [http://www.ema.europa.eu/docs/nl\\_NL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/003840/WC500190648.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/nl_NL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003840/WC500190648.pdf).
11. Tweede Kamer 2014-2015, 29 477, nr 343. 2015;
12. Therasse P, Arbuuck SG, Eisenhauer EA, et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada. *J Natl Cancer Inst* 2000;92:205-16.
13. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer* 2009;45:228-47.
14. Zorginstituut Nederland. Beoordeling stand van de wetenschap en praktijk

(geactualiseerde versie). 2015. via <https://www.zorginstituutnederland.nl/binaries/content/documents/zinl-www/documenten/publicaties/rapporten-en-standpunten/2015/1501-beoordeling-stand-van-de-wetenschap-en-praktijk/Beoordeling+stand+van+de+wetenschap+en+praktijk.pdf>.

15. Brahmer J, Brahmer J, Reckamp KL, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2015;aheadofprint May 31.

16. Gettinger SN, Horn L, Gandhi L, et al. Overall Survival and Long-Term Safety of Nivolumab (Anti-Programmed Death 1 Antibody, BMS-936558, ONO-4538) in Patients With Previously Treated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol* 2015;33:2004-12.

17. Rizvi NA, Mazieres J, Planchard D, et al. Activity and safety of nivolumab, an anti-PD-1 immune checkpoint inhibitor, for patients with advanced, refractory squamous non-small-cell lung cancer (CheckMate 063): a phase 2, single-arm trial. *Lancet Oncol* 2015;16:257-65.

18. EMA. EPAR nivolumab plaveiselcel NSCLC. 2015. via [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/003840/WC500190651.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/003840/WC500190651.pdf).

## Bijlage 1: Overzicht geïncludeerde studies

Eerste auteur, jaar van publicatie	Type onderzoek, bewijsklasse, follow-up duur	Aantal patiënten	Patiëntkenmerken	Interventie en vergelijkende behandeling	Relevante uitkomstmaten
Brahmer, 2015 <sup>15</sup>	Fase 3, multicenter, open-label RCT, bewijsklasse A2, follow-up duur minimaal 11 maanden [mITT]	272	Patiënten met stadium IIIB of IV plaveiselcel NSCLC $\geq$ 18 jaar die in aanmerking komen voor chemotherapie omdat progressie optrad na behandeling met platinum bevattende therapie. EOCG 0-1, behandelde stabiele hersenmetastasen en voorafgaande onderhoudstherapie met bijvoorbeeld EGFR tyrosine kinase remmers zijn toegestaan.	Nivolumab Vs. Docetaxel	Primair: overall survival Secundair: progressievrije overleving, bijwerkingen (CTCAE, versie 4.0), tumor respons (RECIST, versie 1.1)

Afkortingen: mITT: modified intention-to-treat; RCT: Randomized Controlled Trial; EOCG: Eastern Cooperative Oncology Group performance-status score; EGFR: Epidermal Growth Factor Receptor; CTCAE: Common Terminology for Adverse Events; RESIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors.

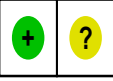
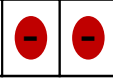
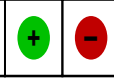
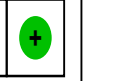



## Bijlage 2: Overzicht geëxcludeerde studies

<b>Eerste auteur, jaar van publicatie</b>	<b>Reden van exclusie</b>
Gettinger (2015) <sup>16</sup>	Fase 1, dose-escalation cohort
Rizvi (2015) <sup>17</sup>	Enkelarmige fase 2 trial

### Bijlage 3: Overzicht gebruikte richtlijnen en standaarden

<b>Organisatie, ref</b>	<b>Datum</b>	<b>Titel</b>
EMA <sup>10</sup>	2015	Samenvatting van de productkenmerken nivolumab
EMA <sup>18</sup>	2015	European Public Assessment Report (EPAR) nivolumab
NVMO <sup>9</sup>	2015	Nivolumab bij gevorderd plaveiselcelcarcinoom van de long
Landelijke werkgroep longtumoren <sup>5</sup>	2011	Richtlijn niet-kleincellig longcarcinoom (versie 2.2)
ESMO <sup>1</sup>	2014	Metastatic non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up

## Bijlage 4: Risk of bias

Brahmer 2015 [CheckMate 017]							
	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias