



> Retouradres Postbus 320, 1110 AH Diemen

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

Zorginstituut Nederland
Zorg
Geneesmiddelen
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
mw. dr. T.H.L. Tran
T +31 (0)6 120 014 12

2021028621

Datum 11 augustus 2021
Betreft Pakketadvies ipilimumab (Yervoy®) in combinatie met nivolumab (Opdivo®) voor de behandeling van niet-kleincellig longcarcinoom

Onze referentie
2021028621

Geachte mevrouw Van Ark,

Zorginstituut Nederland adviseert u over ipilimumab (Yervoy®) in combinatie met nivolumab (Opdivo®) en twee cycli van platinumbevattende chemotherapie als eerstelijnsbehandeling van gemetastaseerd niet-kleincellig longcarcinoom (NSCLC) bij volwassenen zonder sensibiliserende EGFR-mutatie of ALK-translocatie. Aanleiding voor dit advies vormde de plaatsing van ipilimumab in de pakketsluit voor dure geneesmiddelen.

Zorginstituut Nederland is tot de conclusie gekomen dat ipilimumab in combinatie met nivolumab en twee cycli van platinumbevattende chemotherapie bij de genoemde indicatie voldoet aan het wettelijke criterium 'stand van de wetenschap en praktijk'. Hierbij heeft het Zorginstituut vastgesteld dat de therapeutische waarde van deze combinatie gelijk is aan de waarde van bestaande combinaties van immunotherapie met chemotherapie. Al deze behandelopties zorgen voor een aanzienlijke levensverlenging voor de patiënt. De combinatie van ipilimumab met nivolumab en twee cycli van platinumbevattende chemotherapie gaat echter gepaard met aanzienlijke meerkosten voor het pakket. Wij adviseren u de nieuwe combinatie niet in het pakket op te nemen, tenzij de nettoprijs na succesvolle prijsonderhandelingen met de registratiehouder niet hoger is dan de nettoprijs van de bestaande combinaties.

Algemeen

Het Zorginstituut maakt op uw verzoek vanuit het oogpunt van het uit gezamenlijke premies betaalde basispakket de afweging of nieuwe zorg onderdeel zou moeten zijn van het verzekerde pakket. We maken hierbij een weging, zowel in wetenschappelijke zin als vanuit maatschappelijk draagvlak, en we wegen aspecten van doelmatigheid en transparantie.

Het Zorginstituut heeft ipilimumab in combinatie met nivolumab en twee cycli platinumbevattende chemotherapie voor de genoemde indicatie beoordeeld aan

de hand van de vier pakketcriteria¹: effectiviteit², kosteneffectiviteit³, noodzakelijkheid en uitvoerbaarheid. Het Zorginstituut is hierin geadviseerd door Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) voor de toetsing van de gegevens aan de stand van de wetenschap en praktijk. Ook hebben wij belanghebbende partijen tijdens het proces over de beoordeling geconsulteerd.

Zorginstituut Nederland
Zorg
Geneesmiddelen

Datum
11 augustus 2021

Onze referentie
2021028621

Integrale weging pakketcriteria

Stand van de wetenschap en praktijk

De effectiviteit van ipilimumab (Yervoy®) in combinatie met nivolumab (Opdivo®) en twee cycli van platinumbevattende chemotherapie bij de behandeling van gemetastaseerd NSCLC is onderzocht in één open-label, gerandomiseerde, gecontroleerde studie (CheckMate-9LA). De resultaten laten zien dat de geneesmiddelencombinatie een gunstig effect heeft op de algehele overleving vergeleken met vier cycli platinumbevattende chemotherapie. De mediane algehele overleving was 15,6 maanden (95% BI: 13,9-20,0) in de ipilimumab/nivolumab/chemotherapie-arm en 10,9 maanden (95% BI: 9,5-12,6) in de controlegroep. Deze resultaten geven een relatieve effectschatting (HR) van 0,66 (95% BI: 0,55-0,80). Deze overlevingswinst voldoet aan de PASKWIL-criteria van de commissie BOM.

In de Checkmate-9LA-studie is de genoemde geneesmiddelencombinatie vergeleken met chemotherapie. De standaardbehandeling voor de genoemde indicatie bestaat echter niet meer uit chemotherapie, maar uit immunotherapie in combinatie met chemotherapie. Voor eerstelijnsbehandeling met enkel chemotherapie is op dit moment alleen een plaats bij patiënten met een contra-indicatie voor immunotherapie. Hierdoor hebben wij voor de beoordeling van ipilimumab in combinatie met nivolumab en twee cycli van platinumbevattende chemotherapie indirect vergeleken met de al bestaande combinaties van immunotherapie met platinumbevattende chemotherapie: pembrolizumab in combinatie met platinumbevattende chemotherapie, atezolizumab in combinatie met platinumbevattende chemotherapie en atezolizumab in combinatie met bevacizumab en platinumbevattende chemotherapie.

Vanwege de verschillen in studieopzet, patiëntkenmerken, uitkomstmaten en follow-upduur is het maken van een indirecte vergelijking lastig. Desondanks kan het Zorginstituut vaststellen dat het gunstige effect op de algehele overleving van ipilimumab (Yervoy®) in combinatie met nivolumab (Opdivo®) en twee cycli van platinumbevattende chemotherapie klinisch relevant is. De ongunstige effecten van de verschillende behandelopties komen overeen. We concluderen dan ook dat de beoordeelde combinatie een effectieve therapie is, waarbij het effect vergelijkbaar is met het effect van al bestaande behandelopties. Deze behandelopties zorgen voor een aanzienlijke levensverlenging.

Ipilimumab in combinatie met nivolumab en twee cycli van platinumbevattende chemotherapie bij gemetastaseerd NSCLC bij volwassenen zonder sensibiliserende EGFR-mutatie of ALK-translocatie ongeacht PD-L1 status of tumorhistologie voldoet daarom aan de stand van de wetenschap en praktijk. De behandeling heeft daarbij een gelijke therapeutische waarde ten opzichte van pembrolizumab

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

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

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

in combinatie met 4 cycli chemotherapie, atezolizumab in combinatie met 4-6 cycli chemotherapie en atezolizumab in combinatie met bevacizumab en 4-6 cycli chemotherapie.

Zorginstituut Nederland
Zorg
Geneesmiddelen

Budgetimpact

Toepassing van ipilimumab in combinatie met nivolumab in combinatie met twee cycli platinumbevattende chemotherapie bij de behandeling eerstelijnsbehandeling van gemetastaseerd NSCLC bij volwassenen zonder sensibiliserende EGFR-mutatie of ALK-translocatie zal gepaard gaan met kosten die geraamd worden op € 4,7 tot € 11 miljoen in het derde jaar na opname in het pakket, afhankelijk van de marktpenetratie (15-35% in het derde jaar na opname in het pakket).

Datum
11 augustus 2021

Onze referentie
2021028621

Voor de schatting van de kosten hebben wij de gehanteerde lijstprijs van ipilimumab en nivolumab gebruikt. Waarschijnlijk liggen de kosten lager, omdat voor alle huidige en toekomstige indicaties van nivolumab al een financieel arrangement is afgesloten. Daarnaast is ook voor pembrolizumab en atezolizumab, de twee middelen in de al bestaande combinaties, een financieel arrangement afgesloten. Daardoor ligt de daadwerkelijk prijs van alle genoemde behandelingen lager dan de gehanteerde lijstprijs. Omdat al deze arrangementen vertrouwelijk zijn, is effect hiervan op de budgetimpactanalyse is onduidelijk.

Kosteneffectiviteit

Vanwege de overeenkomsten in effectiviteit (gelijke therapeutische waarde) van ipilimumab in combinatie met nivolumab en twee cycli van platinumbevattende chemotherapie, en de geneesmiddelencombinaties waarmee deze combinatie is vergeleken, heeft het Zorginstituut geen kosteneffectiviteitsanalyse uitgevoerd.

Overige overwegingen

Onlangs hebben er indicatie-uitbreidingen plaatsgevonden voor de combinatie van ipilimumab en nivolumab. Vanwege de plaatsing van ipilimumab in de pakketsluit voor dure geneesmiddelen zal het Zorginstituut deze geneesmiddelencombinatie ook beoordelen voor deze indicatie-uitbreidingen. De verwachting is dat de totale geneesmiddelenkosten door die indicatie-uitbreidingen verder zullen toenemen bij opname in het te verzekeren pakket.

Eindconclusie

Het Zorginstituut adviseert u ipilimumab in combinatie met nivolumab en twee cycli platina-bevattende chemotherapie niet op te nemen in het verzekerde pakket tenzij onderhandelingen met de registratiehouder resulteren in een lagere prijs. Hierbij raden wij u aan rekening te houden met de bestaande kortingen voor pembrolizumab en atezolizumab: de nettoprijs van ipilimumab in combinatie met nivolumab en twee cycli van platinumbevattende chemotherapie mag niet meer zijn dan de nettoprijzen van pembrolizumab en atezolizumab, beide in combinatie met chemotherapie. Wij adviseren u ook om rekening te houden met de indicatie-uitbreidingen die onlangs hebben plaatsgevonden.

Hoogachtend,


Sjaak Wijma
Voorzitter Raad van Bestuur



Farmacotherapeutisch rapport ipilimumab met nivolumab (Yervoy® met Opdivo®) bij de behandeling van gemetastaseerd niet-kleincellig longcarcinoom (NSCLC) bij volwassenen zonder sensibiliserende EGFR-mutatie of ALK-translocatie

Onderdeel van de initiële beoordeling van specialistische geneesmiddelen

Datum 18 juni 2021
Status Definitief

Colofon

Zaaknummer	2021006071
Volgnummer	2021011371
	LTran@zinl.nl
Auteur(s)	mw. N. Stam
Afdeling	Sector Zorg, afdeling Pakket

Inhoud

Colofon 1

Inhoud 3

Afkortingen 5

Samenvatting 7

1 Inleiding 9

1.1 Aanleiding 9

1.2 Achtergronden 10

2 Methode systematisch literatuuronderzoek 15

2.1 Vraagstelling 15

2.2 Zoekstrategie 17

2.3 Selectiecriteria 17

3 Resultaten 19

3.1 Resultaten literatuursearch 19

3.2 Kenmerken geïncludeerde studies 19

3.3 Gunstige effecten interventie 22

3.4 Ongunstige effecten 27

3.5 Ervaring 37

3.6 Toepasbaarheid 38

3.7 Gebruiksgemak 39

4 Eindbeoordeling 40

4.1 Bespreking relevante aspecten 40

4.2 Eindconclusie 40

Bijlage 1: Zoekstrategie 42

Bijlage 2: Overzicht geïncludeerde studies 44

Bijlage 3: Overzicht geëxcludeerde studies 46

Bijlage 4: Overzicht gebruikte richtlijnen en standaarden 48

Bijlage 5: Baseline tabel 50

Bijlage 6: Beoordeling risico op bias 52

Bijlage 7: GRADE evidence profielen 54

Literatuur 59

Afkortingen

Afkorting	Omschrijving
BI	Betrouwbaarheidsinterval
CHMP	<i>Committee for Medicinal Products for Human Use</i>
CieBOM	Commissie Beoordeling Oncologische
CTLA-4	Cytotoxische T-lymfocyten antigeen-4
ECOG-PS	<i>Eastern Cooperative Oncology Group performance status</i>
EMA	<i>European Medicine Agency</i>
EORTC-QLQ C30	<i>European Organisation for the Research of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30</i>
EORTC-QLQ-LC-13	<i>European Organisation for the Research of Cancer Quality of Life Questionnaire Lung Cancer 13</i>
EPAR	<i>European public assessment reports</i>
ESMO	<i>European Society for Medical Oncology</i>
FU	Follow-up
GRADE	<i>Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i>
HR	Hazard ratio
HuMAb	Humaan monoklonaal antilichaam
IgG4	Immunoglobuline G4
LCSS ASBI	Lung Cancer Symptom Scale Average Symptom Burden Index
MCID	Minimaal klinisch relevant verschil (<i>minimal clinically important difference</i>)
NSCLC	Niet-kleincellige longkanker
NVALT	Nederlandse Vereniging van Artsen voor Longziekten en Tuberculose
NVMO	Nederlandse Vereniging voor Medische Oncologie
OS	Algehele overleving (<i>overall survival</i>)
PD-1	Geprogrammeerde celdood-1
PFS	Progressievrije overleving
RCT	Gerandomiseerd vergelijkend onderzoek
RR	Relatieve risico (risk ratio)
SCLC	kleincellige longkanker
SMD	Gestandaardiseerde gemiddelde verschil (<i>standardized mean difference</i>)
SmPC	Samenvatting van de productkenmerken
WAR	Wetenschappelijke Adviesraad
WHO	<i>World Health Organization</i>
WT	Wild-type

Samenvatting

In dit farmacotherapeutisch rapport beschrijft Zorginstituut Nederland de inhoudelijke beoordeling van de waarde van ipilimumab in combinatie met nivolumab (Yervoy®/Opdivo®) en 2 cycli platina-bevattende chemotherapie bij de behandeling van gemetastaseerd niet-kleincellig longcarcinoom (NSCLC) bij volwassenen zonder sensibiliserende EGFR-mutatie of ALK-translocatie ongeacht PD-L1 status of tumorhistologie. Nivolumab in combinatie met ipilimumab en chemotherapie (NIVO/IPI/chemo) is daarbij vergeleken met pembrolizumab in combinatie met 4 cycli chemotherapie (PEMBRO/CHEMO), atezolizumab in combinatie met 4-6 cycli chemotherapie (ATEZO/chemo) en atezolizumab in combinatie met bevacizumab en 4-6 cycli chemotherapie (ATEZO/BEVA/chemo)) op de criteria gunstige effecten, ongunstige effecten, ervaring, toepasbaarheid en gebruiksgemak. Zorginstituut Nederland heeft zich hierbij laten adviseren door haar Wetenschappelijke Adviesraad (WAR).

De effectiviteit van NIVO/IPI/chemo bij de behandeling van gemetastaseerd NSCLC is onderzocht in één open-label, gerandomiseerde, gecontroleerde studie (CheckMate-9LA). De resultaten laten zien dat de geneesmiddelencombinatie een klinisch relevant effect heeft op de algehele overleving vergeleken met 4 cycli chemotherapie. Deze overlevingswinst voldoet aan de PASKWIL-criteria en is consistent ongeacht tumorhistologie (plaveiselcel-/non-plaveiselcelcarcinoom) en mate van PD-L1-expressie.

Het maken van een indirecte vergelijking tussen NIVO/IPI/chemo en de andere behandelopties is vanwege de verschillen in studieopzet, patiëntkenmerken, uitkomstmaten en follow-upduur erg lastig. Hierdoor is het op basis van de resultaten uit de GRADE-beoordeling onduidelijk of er klinisch relevante verschillen zijn tussen de behandelopties met betrekking tot de algehele overleving. Geen van de behandelopties lijkt een klinisch relevant effect te hebben op de kwaliteit van leven. De ongunstige effecten van de verschillende behandelopties komen redelijk overeen; ze veroorzaken allemaal met name immuungerelateerde ongunstige effecten. De meest voorkomende ernstige ongunstige effecten bij behandeling met NIVO/IPI/chemo zijn neutropenie, anemie en diarree.

Ondanks dat de indirecte vergelijkingen moeilijk te maken zijn, is het evident dat NIVO/IPI/chemo een klinisch relevant effect heeft op de algehele overleving, wat vergelijkbaar is met de effecten van PEMBRO/chemo, ATEZO/BEVA/chemo en ATEZO/chemo. Dit wordt ondersteund door de resultaten uit de CheckMate-227 studie met een langere follow-up.

NIVO/IPI/chemo bij gemetastaseerd NSCLC bij volwassenen zonder sensibiliserende EGFR-mutatie of ALK-translocatie ongeacht PD-L1 status of tumorhistologie voldoet daarom aan de stand van de wetenschap en praktijk en is daarmee een wel te verzekeren prestatie. De behandeling heeft daarbij een gelijke therapeutische waarde ten opzichte van pembrolizumab in combinatie met 4 cycli chemotherapie (zowel bij plaveiselcel- als non-plaveiselcel NSCLC), atezolizumab in combinatie met 4-6 cycli chemotherapie en atezolizumab in combinatie met bevacizumab en 4-6 cycli chemotherapie (bij non-plaveiselcelcarcinoom).

De bespreking van dit farmacotherapeutisch rapport is door de Wetenschappelijke Adviesraad van Zorginstituut Nederland afgerond in haar vergadering van 31 mei 2021.

1 Inleiding

1.1 Aanleiding

Zorginstituut Nederland beoordeelt in dit rapport de waarde van ipilimumab met nivolumab met 2 cycli platina-bevattende chemotherapie bij gemetastaseerd NSCLC bij volwassenen zonder sensibiliserende EGFR-mutatie of ALK-translocatie ongeacht PD-L1 status of tumorhistologie t.o.v. de standaard- of gebruikelijke behandeling.

<p><u>Stofnaam:</u> ipilimumab in combinatie met nivolumab (Yervoy®/Opdivo®); 5 mg/ml en 10 mg/ml concentraat voor oplossing voor infusie respectievelijk ^[1, 2].</p>
<p><u>Geregistreerde indicatie:</u> Yervoy® is in combinatie met Opdivo® en 2 cycli van platina-bevattende chemotherapie geïndiceerd voor de eerstelijnsbehandeling van gemetastaseerde niet-kleincellige longkanker bij volwassenen met tumoren zonder sensibiliserende EGFR-mutatie of ALK-translocatie ^[1, 2].</p>
<p><u>Claim van de fabrikant:</u></p> <ol style="list-style-type: none">1. Voor de eerstelijnsbehandeling van gemetastaseerd NSCLC in volwassenen zonder sensibiliserende EGFR-mutatie of ALK-translocatie ongeacht PD-L1 status of tumorhistologie heeft de combinatie van nivolumab, ipilimumab en 2 cycli platina-bevattende chemotherapie een therapeutische meerwaarde t.o.v. standaardtherapie met 4 cycli platina-bevattende chemotherapie op basis van overlevingswinst.2. Voor de eerstelijnsbehandeling van gemetastaseerd NSCLC in volwassenen zonder sensibiliserende EGFR-mutatie of ALK-translocatie ongeacht PD-L1 status of tumorhistologie heeft de combinatie van nivolumab, ipilimumab en 2 cycli platina-bevattende chemotherapie een therapeutische gelijke waarde t.o.v. pembrolizumab, atezolizumab of atezolizumab/bevacizumab, allen in combinatie met chemotherapie.
<p><u>Doseringsadvies:</u> De aanbevolen dosering is 1 mg/kg ipilimumab iedere 6 weken intraveneus toegediend gedurende 30 minuten in combinatie met 360 mg nivolumab iedere 3 weken intraveneus toegediend gedurende 30 minuten en platina-bevattende chemotherapie iedere 3 weken toegediend. Na afronden van 2 cycli chemotherapie wordt de behandeling voortgezet met 1 mg/kg ipilimumab iedere 6 weken in combinatie met 360 mg nivolumab iedere 3 weken intraveneus toegediend. Het wordt aanbevolen om de behandeling voort te blijven zetten tot progressie van de ziekte, onacceptabele toxiciteit, of tot 24 maanden bij patiënten zonder ziekteprogressie ^[1, 2].</p>
<p><u>Samenstelling:</u></p> <p>Ipilimumab: Elke injectieflacon met steriel concentraat voor oplossing voor infusie bevat 50 mg of 200 mg ipilimumab. Elke ml oplossing bevat 5 mg ipilimumab. Het is een heldere tot licht opaalachtige, kleurloze tot lichtgele vloeistof die (enkele) lichte deeltjes kan bevatten ^[1].</p> <p>Nivolumab: Elke injectieflacon met steriel concentraat voor oplossing voor infusie bevat 40 mg, 100 mg of 240 mg nivolumab. Elke ml oplossing bevat 10 mg nivolumab. Het is een heldere tot licht doorschijnende, kleurloze tot lichtgele vloeistof die een gering aantal lichte deeltjes kan bevatten ^[2].</p>
<p><u>Werkingsmechanisme:</u></p> <p>Ipilimumab: Cytotoxische T-lymfocyten antigeen-4 (CTLA-4) is een belangrijke regulator van T-celactiviteit. Ipilimumab is een CTLA-4 immuun checkpoint remmer die de remmende signalen van de T-cel blokkeert die worden opgewekt door het CTLA-4 pathway. Hierdoor neemt het aantal reactieve effector T-cellen</p>

toe die gemobiliseerd worden om een directe T-cel immuunaanval op te wekken die zich richt tegen tumorcellen. CTLA-4 blokkering kan ook de regulerende T-celfunctie verminderen, wat kan bijdragen aan een anti-tumor immuunreactie. Ipilimumab kan selectief het aantal regulerende T-cellen doen afnemen op de plaats van de tumor. Dit leidt tot een toename in de verhouding van effector T-cellen / regulerende T-cellen in de tumor en dit veroorzaakt tumorcel dood ^[1].

Nivolumab: 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 ^[2].

Gecombineerde nivolumab (anti-PD-1) en ipilimumab (anti-CTLA-4) gemedieerde remming resulteert in verbeterde anti-tumor responsen in gemetastaseerd melanoom. In muriene syngene tumormodellen resulteerde de duale blokkade van PD-1 en CTLA-4 in synergistische anti-tumor activiteit ^[1, 2].

Bijzonderheden: De combinatie van ipilimumab en nivolumab is tevens geregistreerd voor de behandeling van gevorderd (inoperabel of gemetastaseerd) melanoom bij volwassenen, voor de eerstelijnsbehandeling van gevorderd niercelcarcinoom met intermediair/ongunstig risicoprofiel bij volwassenen en sinds kort voor de eerstelijnsbehandeling van volwassen patiënten met inoperabel maligne pleuraal mesothelioom. In december 2018 is ipilimumab in de sluis geplaatst voor de behandeling van alle andere aandoeningen dan gevorderd melanoom ^[3]. Van 1 april 2020 t/m 31 december 2023 is ipilimumab tijdelijk opgenomen in het basispakket voor de eerstelijnsbehandeling van gevorderd niercelcarcinoom in verband met het afsluiten van een financieel arrangement. Voor nivolumab is reeds een financieel arrangement afgesloten dat geldig is tot 1 januari 2024. Dit arrangement heeft betrekking op alle (toekomstige) bewezen effectieve indicaties van nivolumab ^[4, 5].

1.2 Achtergronden

1.2.1 Aandoening

Longkanker wordt beschreven als ongeremde celgroei (kanker) in weefsels van de longen. Er zijn grofweg twee verschillende typen longkanker; kleincellige longkanker (SCLC) en niet-kleincellige longkanker (NSCLC). In 80-90% van de gevallen betreft het NSCLC. NSCLC is weer onder te verdelen in verschillende histologische subtypes, namelijk plaveiselcelcarcinoom en non-plaveiselcelcarcinoom (waaronder adenocarcinoom, grootcellig carcinoom en ongedifferentieerd carcinoom). Longkanker is volgens de *World Health Organization* (WHO) bij 71% van de gevallen toe te schrijven aan blootstelling aan sigarettenrook. Andere risicofactoren zijn blootstelling aan asbest, arsenicum, radongas en non-tabak gerelateerde polycyclische aromatische koolwaterstoffen ^[6].

1.2.2 *Symptomen en ernst*

Longkanker kan veel verschillende klachten veroorzaken, afhankelijk van de plaats en grootte van de tumor en van eventuele uitzaaiingen. De klachten kunnen te maken hebben met de luchtwegen zoals veranderingen in het hoestpatroon, het ophoesten van bloed, kortademigheid, vaak terugkerende longontsteking, aanhoudende heesheid en zeurende pijn in de borststreek, rug of bij de schouders. Maar ook verminderde eetlust, algehele malaise en gewichtsverlies kunnen zich in een vroeg stadium al manifesteren ^[7].

Het ziektestadium van longkanker loopt van stadium I tot IV, waarbij stadium IIIB overeenkomt met lokaal gevorderde (met lymfeknoopmetastasen) longkanker en stadium IV met gemetastaseerde longkanker. Patiënten met gemetastaseerde ziekte kunnen niet meer in aanmerking komen voor een in opzet curatieve behandeling. De 5-jaarsoverleving is gemiddeld 62% in stadium I, 44% in stadium II, 19% in stadium III en slechts 3% in stadium IV ^[8, 9]. De laatste jaren komen er echter steeds meer behandelopties beschikbaar, waardoor de verwachting is dat de 5-jaarsoverleving zal toenemen.

1.2.3 *Prevalentie en incidentie*

Volgens het IKNL waren er in 2020 ongeveer 36.000 patiënten in Nederland die longkanker hebben of hebben gehad (20-jaarsprevalentie). Daarnaast worden er jaarlijks ongeveer 14.000 mensen in Nederland gediagnosticeerd met longkanker, waarvan ongeveer 10.000 mensen de diagnose NSCLC krijgen ^[9]. Er zijn iets meer mannen dan vrouwen (55% vs 45%) in Nederland met longkanker. Bij de diagnose van NSCLC bevindt 16% van de patiënten zich in stadium I, 9% in stadium II, 25% in stadium III en 50% in stadium IV ^[8].

1.2.4 *Standaardbehandeling of gebruikelijke behandeling*

De behandeling van NSCLC wordt zowel in een Nederlandse richtlijn (2020) als in een Europese richtlijn (ESMO, 2020) beschreven ^[6, 10]. Ook heeft de Commissie Beoordeling Oncologische Middelen (cieBOM) van de Nederlandse Vereniging voor Medische Oncologie (NVMO) meerdere adviezen uitgebracht over de behandelingen van longkanker met immunotherapie ^[12-15].

In de Nederlandse richtlijn van de NVALT uit 2020 wordt de eerstelijnsbehandeling beschreven voor patiënten met stadium IV NSCLC en een Eastern Cooperative Oncology Group performance status (ECOG PS) 0-1 die niet in aanmerking komen curatieve therapie, geen contra-indicatie voor immunotherapie hebben en geen moleculaire aberratie waar een doelgerichte therapie voor beschikbaar is. Patiënten met non-plaveiselcelcarcinoom en een PD-L1 expressie $\geq 50\%$ dienen primair met pembrolizumab monotherapie te worden behandeld, onafhankelijk van histologisch subtype. Bij de subgroep patiënten met niet-plaveiselcel NSCLC met PD-L1 $\geq 50\%$ kan behandeling met platinum-pemetrexed-pembrolizumab of carboplatine-paclitaxel-bevacizumab-atezolizumab worden overwogen. Bij non-plaveiselcelcarcinoom met een PD-L1 expressie $< 50\%$ gaat de voorkeur primair uit naar platinum-pemetrexed-pembrolizumab of carboplatine-paclitaxel-bevacizumab-atezolizumab. Bij plaveiselcelcarcinoom kan carboplatine-paclitaxel-pembrolizumab worden overwogen bij een PD-L1 expressie van $\geq 50\%$. Patiënten met plaveiselcelcarcinoom met een PD-L1 $< 50\%$ dienen bij voorkeur met carboplatine-paclitaxel-pembrolizumab te worden behandeld ^[16].

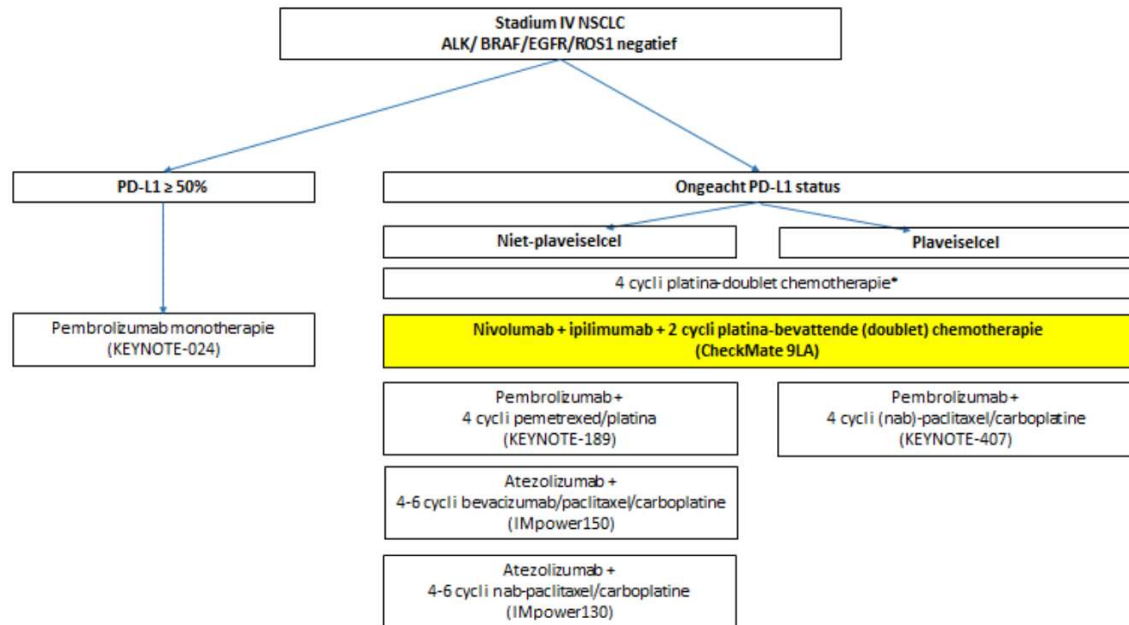
In de meer recente ESMO-richtlijn uit 2020 wordt beschreven dat de standaard eerstelijnsbehandeling van patiënten met stadium IV NSCLC tegenwoordig uit immunotherapie dient te bestaan, tenzij er sprake is van een contra-indicatie voor immunotherapie. In de richtlijn wordt onderscheid gemaakt tussen de behandeling van EGFR- en ALK-negatieve NSCLC met PD-L1-expressie $\geq 50\%$ en van EGFR- en ALK-negatieve NSCLC ongeacht PD-L1-expressie. Bij een PD-L1-expressie van $\geq 50\%$ wordt monotherapie met pembrolizumab als eerstelijnsbehandeling aanbevolen. Ook wordt monotherapie met atezolizumab genoemd als veelbelovende eerstelijnsbehandeling, maar dit betreft nog geen geregistreerde behandeloptie. Bij behandeling van EGFR- en ALK-negatieve stadium IV NSCLC patiënten ongeacht PD-L1-expressie worden de volgende geregistreerde behandelopties genoemd:

- Pembrolizumab in combinatie met pemetrexed en cisplatine/carboplatine bij non-plaveiselcelcarcinoom en ECOG PS 0-1;
- Atezolizumab in combinatie met bevacizumab, paclitaxel en carboplatine bij non-plaveiselcelcarcinoom en ECOG-PS 0-1;
- Atezolizumab in combinatie met carboplatine en nab-paclitaxel bij non-plaveiselcelcarcinoom;
- Pembrolizumab in combinatie met carboplatine en (nab-)paclitaxel bij plaveiselcelcarcinoom;

Daarnaast worden ipilimumab in combinatie met nivolumab en ipilimumab in combinatie met nivolumab en 2 cycli platina-bevattende chemotherapie als optionele, (nog) niet-geregistreerde behandelopties genoemd ^[6].

De cieBOM heeft een positief advies gegeven voor de eerstelijnsbehandeling van patiënten met NSCLC en een PD-L1-expressie van $\geq 50\%$ met pembrolizumab ^[12]. Voor de behandeling van patiënten met non-plaveiselcel NSCLC, ongeacht PD-L1-expressie, heeft behandeling met pembrolizumab in combinatie met pemetrexed en een platinahoudend chemotherapeutikum een positief advies gekregen en daarnaast heeft behandeling met atezolizumab in combinatie met bevacizumab, paclitaxel en carboplatine een voorlopig advies gekregen ^[13, 15]. Voor de behandeling van patiënten met plaveiselcel NSCLC, ongeacht PD-L1-expressie, heeft behandeling met pembrolizumab in combinatie met carboplatine en (nab-)paclitaxel een positief advies gekregen ^[14]. Deze (voorlopige) positieve adviezen van de cieBOM gelden alleen voor patiënten met ECOG PS 0-1.

Samenvattend bestaat de standaardbehandeling van patiënten met een PD-L1-expressie $\geq 50\%$ en ECOG PS 0-1 tegenwoordig uit monotherapie met pembrolizumab en van patiënten ongeacht PD-L1-expressie en ECOG PS 0-1 uit pembrolizumab, atezolizumab of atezolizumab/bevacizumab, allen in combinatie met chemotherapie. Voor eerstelijnsbehandeling met enkel chemotherapie is op dit moment alleen een plaats bij patiënten met een contra-indicatie voor immunotherapie. Dit is bevestigd door de NVALT. Aangezien de behandeling met nivolumab in combinatie met ipilimumab en chemotherapie niet specifiek geregistreerd is voor een bepaalde mate van PD-L1-expressie wordt monotherapie met pembrolizumab niet als vergelijkende behandeling meegenomen in deze beoordeling. Pembrolizumab in combinatie met chemotherapie, atezolizumab in combinatie met chemotherapie en atezolizumab in combinatie met bevacizumab en chemotherapie worden door het Zorginstituut alle drie beschouwd als vergelijkende behandeling. Het huidige behandelalgoritme en de mogelijke plaats van ipilimumab in combinatie met nivolumab en 2 cycli platinabevattende chemotherapie is weergegeven in Figuur 1.



Figuur 1: Verschillende behandelopties bij stadium IV NSCLC (zonder ALK/BRAF/EGFR/ROS1 mutatie) gesplitst op mate van PD-L1-expressie volgens de ESMO-richtlijn uit 2020.

2 Methode systematisch literatuuronderzoek

2.1 Vraagstelling

Voldoet ipilimumab met nivolumab (Yervoy® met Opdivo®) bij gemetastaseerd NSCLC bij volwassenen zonder sensibiliserende EGFR-mutatie of ALK-translocatie ongeacht PD-L1 status of tumorhistologie aan de stand van de wetenschap en praktijk?

2.1.1 PICO

Tabel 1: PICO

Patiëntenpopulatie	Volwassenen met gemetastaseerd (stadium IV) NSCLC zonder sensibiliserende EGFR-mutatie of ALK-translocatie
Interventie	<u>Bij non-plaveiselcelcarcinoom:</u> Ipilimumab in combinatie met nivolumab en 2 cycli platina-bevattende chemotherapie, bestaande uit carboplatine met pemetrexed of cisplatine met pemetrexed (NIVO/IPI/chemo). <u>Bij plaveiselcelcarcinoom:</u> Ipilimumab met nivolumab en 2 cycli platina-bevattende chemotherapie, bestaande uit carboplatine met paclitaxel (NIVO/IPI/chemo).
Controle-interventie	<u>Bij non-plaveiselcelcarcinoom:</u> 1. Pembrolizumab in combinatie met pemetrexed en cisplatine/carboplatine (PEMBRO/chemo) 2. Atezolizumab in combinatie met bevacizumab, paclitaxel en carboplatine (ATEZO/BEVA/chemo) 3. Atezolizumab in combinatie met carboplatine en nab-paclitaxel (ATEZO/chemo) <u>Bij plaveiselcelcarcinoom:</u> 4. Pembrolizumab in combinatie met carboplatine en (nab-)paclitaxel (PEMBRO/chemo)
Cruciale uitkomsten	1. Overlevingsduur (algehele overleving (OS), progressievrije overleving (PFS)) 2. Kwaliteit van leven 3. Incidentie van patiënten met ernstige ongunstige effecten gerelateerd aan de studiemedicatie 4. Incidentie stakers vanwege ongunstige effecten
Relevante follow-up duur	Met de huidige behandelingen voor patiënten met stadium IV NSCLC is een jaar na diagnose nog 22% van de patiënten in leven [9]. Om een effect op (mediane) overleving aan te kunnen tonen, is naar verwachting een follow-up van ongeveer een half jaar tot een jaar gewenst. Voor het aantonen van effecten op de PFS is een minder lange follow-up nodig.

Studiedesign	Een gerandomiseerde, gecontroleerde klinische trial (RCT) is vereist. Een dubbelblinde studieopzet is niet altijd haalbaar door verschillen in toxiciteitsprofielen en toedieningsschema's. Dit verhoogt echter wel het risico op bias. De effectbeoordelaars dienen geblindeerd te zijn ^[17] .
--------------	--

2.1.2

Uitkomstmaten en klinische relevantiegrenzen

Overlevingsduur

Een 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, wordt beschouwd als surrogaatuitkomstmaat voor overleving ^[17]. Indien er doorslaggevende gegevens met betrekking tot de OS beschikbaar zijn, zal rapportage van PFS slechts descriptief zijn en niet middels GRADE worden beoordeeld. Ziekteprogressie dient radiologisch te worden bepaald middels de RECIST criteria ^[18]. Tumorrespons (complete respons, partiële respons en stabiele ziekte) is eveneens gedefinieerd volgens de RECIST criteria ^[18]. De 'overall response rate' is de som van complete en partiële respons. Deze uitkomstmaat is niet doorslaggevend voor besluitvorming en daarom geassocieerd als 'niet belangrijk'.

Klinische relevantiegrens: De cieBOM van de NVMO hanteert voor de grens voor een positief advies een puntschatting van de relatieve effecten (hazard ratio) van <0,70 op (progressievrije) overleving of een verlenging van mediane (progressievrije) overleving van >12 weken (PASKWIL-criteria) ^[19].

Kwaliteit van leven

Kwaliteit van leven beschouwt het Zorginstituut ook als cruciale uitkomstmaat. Voor de generieke kwaliteit van leven zijn diverse instrumenten beschikbaar zoals de EQ-5D-3L Utility Index (EQ-5D-3L UI) en de EQ-5D-3L Visual Analogue Scale (EQ-5D-3L VAS). Hierin wordt de levenskwaliteit beoordeeld in vijf dimensies (mobiliteit, zelfzorg, gebruikelijke activiteiten, pijn/ongemak en angst/depressie). Voor kankerspecifieke kwaliteit van leven zijn ook verschillende instrumenten beschikbaar, waaronder de European Organisation for the Research of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30 (EORTC-QLQ C30; score 0 tot 100, waarbij 100 de beste kwaliteit van leven representeert) ^[20]. Tevens bestaan er longkankerspecifieke instrumenten, waaronder de EORTC-QLQ Lung Cancer 13 (-LC-13; score 0 tot 100, waarbij 100 de beste kwaliteit van leven representeert) en de Lung Cancer Symptom Scale Average Symptom Burden Index (LCSS ASBI; score 0 tot 100, waarbij 100 de hoogste de hoogste symptoomlast representeert).

Klinische relevantiegrens: Het minimale klinische relevante verschil voor de EQ-5D-3L-UI is 0,08 voor kanker op basis van UK-index scores ^[21]. Het minimale klinische relevante verschil voor de EQ-5D-3L-VAS is 7 punten voor longkanker ^[21]. Voor de EORTC-QLQ-C30 en de EORTC-QLQ-LC-13 wordt een verschil van 10 punten gezien door patiënten als klinisch relevant effect in perceptie van patiënten op lichamelijk, emotioneel en sociaal functioneren ^[22, 23]. Bij de LCSS-ASBI wordt een verschil van 10 punten als klinisch relevant beschouwd ^[24].

Incidentie ernstige ongunstige interventiegerelateerde effecten

Het aantal ernstige ongunstige effecten gerelateerd aan de behandeling wordt als een cruciale uitkomstmaat beschouwd. Daarnaast wordt er een overzicht gegeven van de ernstige ongunstige effecten en van de meest frequent voorkomende ongunstige effecten die kunnen optreden bij de behandeling met NIVO/IPI/chemo en bij de vergelijkende behandelingen.

Incidentie stakers vanwege interventiegerelateerde ongunstige effecten

Het aantal patiënten wat de behandeling staakt als gevolg van interventiegerelateerde ongunstige effecten wordt meegenomen als cruciale uitkomstmaat in de Gradebeoordeling.

Voor de uitkomstmaten waarvoor een 'minimaal klinisch relevant verschil' (MCID) ontbreekt, hanteert Zorginstituut Nederland de default grenswaarde van 0,5 meer of minder bij het gestandaardiseerde gemiddelde verschil (SMD). Bij een relatief risico (RR en HR) is de default grenswaarde 0,75 en 1,25.

2.2 Zoekstrategie

Voor het verkrijgen van relevante gegevens uit wetenschappelijk onderzoek heeft het Zorginstituut in april 2021 een literatuursearch gedaan naar publicaties over NIVO/IPI/chemo, PEMBRO/chemo, ATEZO/BEVA/chemo en ATEZO/chemo bij gemetastaseerd NSCLC bij volwassenen zonder sensibiliserende EGFR-mutatie of ALK-translocatie ongeacht PD-L1 status of tumorhistologie. De exacte zoekstrategie is weergegeven in bijlage 1.

Verder is bij de beoordeling 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).

2.3 Selectiecriteria

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

De volgende inclusiecriteria zijn gebruikt bij de selectie van artikelen:

1. RCTs (fase 3) met nivolumab/ipilimumab, pembrolizumab of atezolizumab in combinatie met chemotherapie als eerstelijnsbehandeling bij volwassenen met gemetastaseerde (stadium IV) NSCLC;
2. Engelstalige artikelen

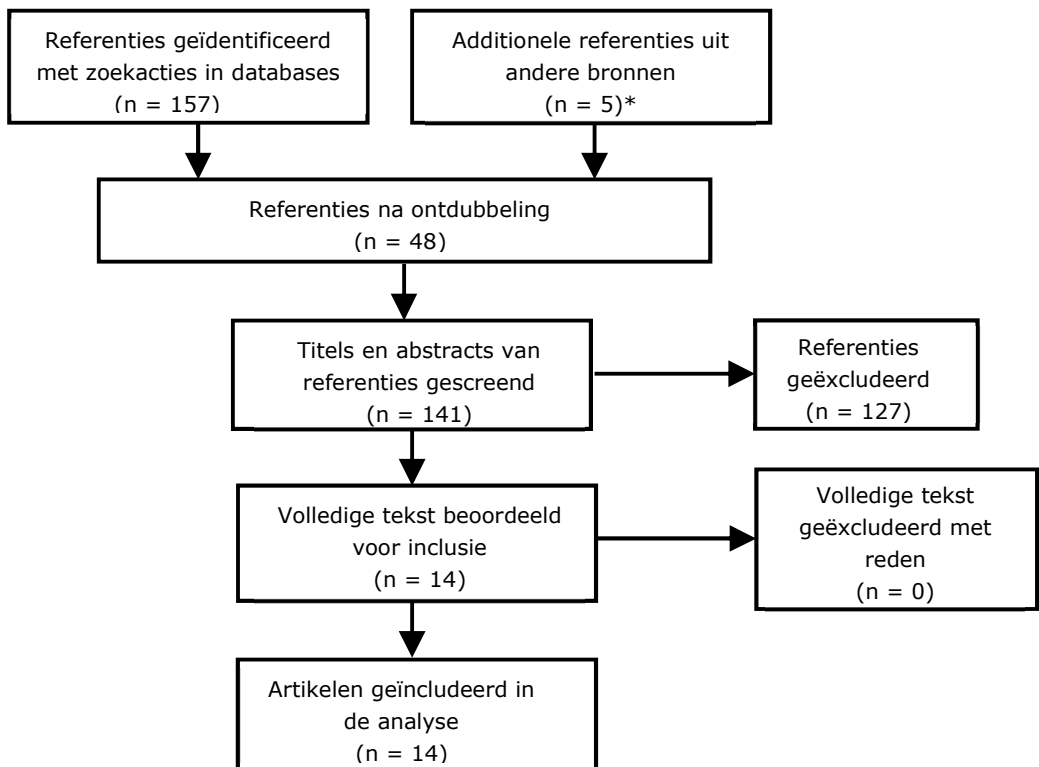
De volgende exclusiecriteria zijn gebruikt bij de selectie van artikelen:

1. Congresbijdragen;
2. Beschouwende artikelen ('state of the art', niet-systematische reviews);
3. Case-reports

3 Resultaten

3.1 Resultaten literatuursearch

De zoekstrategie resulteert in 141 referenties, waarvan 5 gepubliceerde voldeden aan de inclusiecriteria. De hierna volgende PRISMA flowchart geeft het selectieproces weer.



*betreft de verschillende EPARs van nivolumab met ipilimumab, pembrolizumab (n=2) en atezolizumab (n=2).

Er zijn 14 artikelen geïncludeerd op basis van de literatuursearch, waarvan 5 EPARs, welke betrekking hebben op 5 verschillende studies. De kenmerken van de geselecteerde studies zijn weergegeven in bijlage 2. De geëxcludeerde studies zijn weergegeven in bijlage 3. De geïncludeerde richtlijnen en overige bronnen zijn weergegeven in bijlage 4.

3.2 Kenmerken geïncludeerde studies

CheckMate-9LA studie ^[25]

De CheckMate-9LA studie van Paz-Ares et al. uit 2021 is een internationale, gerandomiseerde, open-label, fase 3 studie waarin de effectiviteit en veiligheid van nivolumab in combinatie met ipilimumab en 2 cycli chemotherapie (NIVO/IPI/chemo) is vergeleken met 4 cycli chemotherapie bij patiënten met gemetastaseerde stadium IV of terugkerende NSCLC. Chemotherapie bestond bij patiënten met plaveiselcelcarcinoom uit 2 cycli carboplatine en paclitaxel. Bij patiënten met non-plaveiselcelcarcinoom bestond chemotherapie uit 2 cycli pemetrexed in combinatie met carboplatine of cisplatine, vervolgens was een onderhoudsbehandeling met pemetrexed optioneel. Behandeling met nivolumab en ipilimumab werd gecontinueerd tot ziekteprogressie, onacceptabele toxiciteit of tot

maximaal 2 jaar. Optionele onderhoudsbehandeling met pemetrexed werd gecontinueerd tot ziekteprogressie of onacceptabele toxiciteit. Cross-over tussen beide onderzoeksgroepen was niet toegestaan, maar patiënten kregen de mogelijkheid om na het staken van de studiemedicatie een vervolgbehandeling met immunotherapie te ontvangen.

Geïnccludeerde patiënten hadden **zowel plaveiselcelcarcinoom, als non-plaveiselcelcarcinoom**, ECOG-PS 0-1, geen eerdere systemische oncologische behandeling ontvangen als primaire behandeling voor gevorderde/gemetastaseerde kanker en een levensverwachting van minstens 3 maanden. Eventuele eerdere oncologische behandelingen dienden 6 maanden voor het begin van de studie te zijn voltooid. Patiënten met hersenmetastasen moesten stabiel zijn en mochten geen of een lage dosis (≤ 10 mg prednison) corticosteroiden gebruiken. Belangrijke exclusiecriteria waren onder andere de aanwezigheid van ALK- of EGFR-mutaties die gevoelig waren voor therapie, aanwezigheid van auto-immuunziekten en eerder gebruik van geneesmiddelen die effect hebben op co-stimulatie van T-cellen of van checkpoint-inhibitoren.

In totaal werden er 361 patiënten gerandomiseerd naar de nivolumab/ipilimumab-groep en 358 naar de chemotherapie-groep, waarbij er sprake was van stratificatie op basis van tumorhistologie, geslacht en PD-L1-expressie. De mediane behandelduur was 6,1 maanden (IQR: 2,7-13,5) in de nivolumab/ipilimumab-arm en 2,4 maanden (IQR: 2,0-5,3) in de controle-arm. De primaire uitkomstmaat was algehele overleving, gedefinieerd als tijd van randomisatie tot datum van overlijden ongeacht oorzaak. Secundaire uitkomstmaten waren onder andere PFS, responsduur, objectieve responsrate (mbv RECIST-criteria door een geblindeerde, onafhankelijke, centrale beoordelingscommissie) en veiligheid.

KEYNOTE-189 studie [26, 27]

De KEYNOTE-189 studie van Gandhi et al. uit 2018 is een gerandomiseerde, dubbelblinde, fase-3 studie waarbij de effectiviteit en veiligheid van pembrolizumab in combinatie met 4 cycli chemotherapie (PEMBRO/chemo) met placebo in combinatie met 4 cycli chemotherapie als eerstelijnsbehandeling in patiënten met stadium IV **non-plaveiselcel NSCLC** is vergeleken. Chemotherapie bestond uit pemetrexed en cisplatine of carboplatine. Pemetrexed kon worden gecontinueerd als onderhoudsbehandeling in combinatie met pembrolizumab of placebo. Behandeling werd gecontinueerd tot radiografische ziekteprogressie, onacceptabele toxiciteit, beslissing van de onderzoeker of terugtrekking van toestemming van de patiënt. Cross-over naar behandeling met pembrolizumab was toegestaan, nadat progressie was vastgesteld door een onafhankelijke, geblindeerde commissie.

Ook in deze studie hadden geïnccludeerde patiënten ECOG-PS 0-1, geen ALK- of EGFR-mutatie en hadden geen eerdere systemische oncologische behandeling ontvangen als primaire behandeling voor gemetastaseerde kanker. Exclusiecriteria waren onder andere aanwezigheid van symptomatische metastasen in het centrale zenuwstelsel, actieve auto-immuunziekten, systemische immunosuppressieve behandeling en een geschiedenis van een non-infectieuze pneumonitis welke behandeld moest worden met corticosteroiden. Patiënten met inactieve hersenmetastasen konden wel geïnccludeerd worden.

In totaal werden er 410 patiënten naar de pembrolizumab/chemotherapie-groep en 206 patiënten naar de placebo/chemotherapie-groep gerandomiseerd (ratio 2:1), waarbij er gestratificeerd werd op basis van PD-L1-expressie, keuze voor carboplatine of cisplatine en rookstatus (geen of voormalig/huidig roker). Mediane behandelduur was 9,8 maanden (SD 7,8) in de pembrolizumab-arm en 6,2 maanden (SD 5,7) in de controle-arm ^[26]. De twee primaire uitkomstmaten waren algehele overleving, gedefinieerd als tijd van randomisatie tot overlijden ongeacht oorzaak, en PFS, gedefinieerd als tijd van randomisatie tot ziekteprogressie (beoordeeld door een onafhankelijke, geblindeerde, centrale beoordelingscommissie). Secundaire eindpunten waren onder andere responsrate, responsduur en veiligheid.

KEYNOTE-407 studie ^[28, 29]

De studie van Paz-Ares uit 2018 is een gerandomiseerde, dubbelblinde, fase-3 studie waarbij de effectiviteit en veiligheid van pembrolizumab in combinatie met 4 cycli chemotherapie (PEMBRO/chemo) met placebo in combinatie met 4 cycli chemotherapie als eerstelijnsbehandeling in patiënten met stadium IV **plaveiselcel NSCLC** is vergeleken. Chemotherapie bestond uit carboplatine en paclitaxel of nab-paclitaxel.

In- en exclusiecriteria en uitkomstmaten kwamen grotendeels overeen met de KEYNOTE-189 studie. Het voornaamste verschil was dat de KEYNOTE-189 studie patiënten met non-plaveiselcelcarcinoom betreft en dat de KEYNOTE-407 studie patiënten met plaveiselcelcarcinoom betreft. In totaal werden 278 patiënten gerandomiseerd naar de pembrolizumab/chemotherapie-groep en 281 naar de placebo/chemotherapie-groep, waarbij stratificatie plaatsvond op basis van PD-L1-expressie, keuze voor paclitaxel of nab-paclitaxel en geografische regio van inclusie (Azië vs rest van de wereld). De gemiddelde behandelduur was 7,1 maanden (range 0,03-26,3) in de pembrolizumabgroep en 4,6 maanden (range 0,03-24,1) in de controlegroep ^[29].

IMpower150 studie ^[30]

De IMPower150-studie van Socinski et al. uit 2018 is een gerandomiseerde, open-label, fase-3 studie waarbij de effectiviteit en veiligheid van atezolizumab in combinatie met bevacizumab en 4-6 cycli chemotherapie (ATEZO/BEVA/chemo) met bevacizumab in combinatie met 4-6 cycli chemotherapie als eerstelijnsbehandeling in patiënten met stadium IV **non-plaveiselcel NSCLC** is vergeleken. Chemotherapie bestond uit carboplatine en paclitaxel. Behandeling werd gecontinueerd tot ziekteprogressie of onacceptabele toxiciteit. Cross-over naar behandeling met atezolizumab was niet toegestaan.

Geïnccludeerde patiënten hadden stadium IV of terugkerende non-plaveiselcel NSCLC, waarvoor ze niet eerder waren behandeld met chemotherapie en hadden ECOG PS 0-1. Patiënten mochten, in tegenstelling tot de bovenstaande studies, een EGFR- of ALK-mutatie hebben, maar behandeling met een tyrosine kinase remmer moest zijn gefaald (progressie of onacceptabele toxiciteit). Gedurende de studie werd er echter een protocolwijziging doorgevoerd, waarbij de primaire analyse alleen werd gefocust op patiënten zonder EGFR- of ALK-mutatie, namelijk de *wild-type* (WT-)populatie. Exclusiecriteria waren onder andere aanwezigheid van onbehandelde metastasen in het centrale zenuwstelsel en actieve auto-immuunziekten. Patiënten met asymptomatische, stabiele hersenmetastasen konden geïnccludeerd worden indien de metastasen supratentoriaal of cerebellair gelokaliseerd waren en er geen sprake was van behandeling met corticosteroïden of radiatietherapie voorafgaand aan de randomisatie.

In totaal werden er 400 patiënten gerandomiseerd naar de atezolizumab/bevacizumab-groep (waarvan 356 WT) en tevens 400 patiënten (waarvan 336 WT) naar de bevacizumab/chemotherapie-groep, gestratificeerd op basis van geslacht, aanwezigheid van levermetastasen en PD-L1-expressie. De mediane behandelduur met atezolizumab was 8,2 maanden (range 0-26). De mediane behandelduur met bevacizumab was 6,7 maanden (range 0-26) in de atezolizumabgroep en 5,1 maanden (range 0-22) in de controlegroep. De mediane behandelduur met chemotherapie was 2,2 maanden (range 0-5) in beide behandelarmen. De twee primaire uitkomstmaten waren algehele overleving en PFS (volgens RECIST-criteria). Secundaire eindpunten waren onder andere responsrate, responsduur en veiligheid.

IMpower130: Atezolizumab met nab-paclitaxel en carboplatine ^[31]

De IMpower130-studie van West et al. uit 2019 is een gerandomiseerde, open-label, fase-3 studie waarbij de effectiviteit en veiligheid van atezolizumab in combinatie met 4-6 cycli chemotherapie (ATEZO/chemo) met 4-6 cycli chemotherapie als eerstelijnsbehandeling in patiënten met stadium IV **non-plaveiselcel NSCLC** is vergeleken. Chemotherapie bestond uit carboplatine en nab-paclitaxel. Onderhoudsbehandeling van de patiënten die geen atezolizumab ontvingen, bestond uit best ondersteunende zorg of pemetrexed. Onderhoudsbehandeling met atezolizumab of eventueel pemetrexed werd gecontinueerd tot ziekteprogressie of onacceptabele toxiciteit. Cross-over was in het begin van de studie toegestaan.

In- en exclusiecriteria en uitkomstmaten kwamen overeen met die van de IMpower150-studie. Ook in deze studie was er sprake van analyses met alleen de WT-populatie. In totaal werden er 483 patiënten gerandomiseerd (ratio 2:1) naar de atezolizumab-groep (waarvan 451 WT) en 240 patiënten (waarvan 228 WT) naar de chemotherapie-groep, gestratificeerd op basis van geslacht, aanwezigheid van levermetastasen en PD-L1-expressie. De gemiddelde behandelduur met atezolizumab was 8,9 maanden (SD 7,2). In de behandelarm die atezolizumab ontving, was de gemiddelde behandelduur 2,8 maanden (SD 1,3) voor nab-paclitaxel en 2,4 maanden (SD 1,2) voor carboplatine. In de controle-arm was de gemiddelde behandelduur 2,6 maanden (SD 1,3) voor nab-paclitaxel, 2,2 maanden (SD 1,2) voor carboplatine en 4,9 maanden (SD 4,1) voor pemetrexed.

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

3.3 Gunstige effecten interventie

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

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

Overlevingsduur

Directe vergelijking tussen NIVO/IPI/chemo en chemotherapie

Na een tweede databaselock met een mediane follow-up van 13,2 maanden (IQR 6,4-17,0) en een minimale follow-up van 12,7 maanden voor OS in de CheckMate-9LA studie, waren er 190 patiënten (53%) in de NIVO/IPI/chemo-groep en 242 patiënten (68%) in de controlegroep overleden. Mediane OS was 15,6 maanden in de NIVO/IPI/chemo-groep (95% BI: 13,9-20,0) en 10,9 maanden in de controlegroep (95% BI: 9,5-12,6), wat een hazard ratio (HR) van 0,66 (95% BI: 0,55-0,80) geeft. Resultaten waren vergelijkbaar wanneer er werd gekeken naar plaveiselcel- vs non-plaveiselcelcarcinoom; de mediane OS was 14,5 (95% BI: 13,1-19,4) in de NIVO/IPI/chemo-groep vergeleken met 9,1 (95% BI: 7,2-11,6) in de controlegroep bij plaveiselcelcarcinoom en 17,0 (95% BI: 14,0-niet bereikt) in de NIVO/IPI/chemo-groep vergeleken met 11,9 (95% BI: 9,9-14,1) in de controlegroep bij non-plaveiselcelcarcinoom. Dit gaf namelijk een HR van 0,62 (95% BI: 0,45-0,86) en 0,69 (95% BI: 0,55-0,87) respectievelijk.

De mediane PFS was 6,7 maanden in de NIVO/IPI/chemo-groep (95% BI: 5,6-7,8) en 5,0 maanden in de controlegroep (95% BI: 4,3-5,6), wat een HR geeft van 0,68 (95% BI: 0,57-0,82). Aangezien de resultaten voor OS doorslaggevend zijn, zullen de resultaten voor PFS niet worden meegewogen in de indirecte vergelijking.

Indirecte vergelijking tussen NIVO/IPI/chemo, PEMBRO/chemo, ATEZO/BEVA/chemo en ATEZO/chemo

Om een indirecte vergelijking te maken tussen de verschillende behandelopties worden de resultaten voor de algehele overleving uit de verschillende KEYNOTE- en IMPower-studies hieronder weergegeven. Vervolgens zijn er door het Zorginstituut post-hoc berekeningen gemaakt om de HRs met elkaar te vergelijken met behulp van de Bucher-methode [32, 33]. In de CheckMate-9LA-studie zijn zowel patiënten met plaveiselcelcarcinoom als patiënten met non-plaveiselcelcarcinoom zijn geïncludeerd, terwijl de andere studies alleen betrekking hebben op één van de twee patiëntenpopulaties. Om patiëntkenmerken zo vergelijkbaar mogelijk te houden, zullen de resultaten uit de subgroepanalyses van de CheckMate-9LA-studie worden gebruikt (dus patiënten met plaveiselcelcarcinoom of non-plaveiselcelcarcinoom) bij de indirecte vergelijking met betrekking tot de algehele overleving. Voor de volledigheid zijn er tevens analyses gedaan met de gehele studiepopulatie uit de CheckMate-9LA-studie, aangezien er geen verschil in effect van nivolumab met ipilimumab in de plaveiselcel- en non-plaveiselcel werd aangetoond. Omdat er voor de andere uitkomstmaten geen resultaten van de subgroepen beschikbaar waren, is daar de gehele studiepopulatie uit de CheckMate-9LA-studie gebruikt voor de indirecte vergelijkingen.

Non-plaveiselcelcarcinoom

Na een tweede databaselock met een mediane follow-up van 23,1 maanden (range 18,6-30,9) in de KEYNOTE-189 studie, waren er 213 patiënten (52,0%) in de PEMBRO/chemo-groep en 144 patiënten (69,9%) in de controlegroep overleden. Mediane algehele overleving was 22,0 maanden in de PEMBRO/chemo-groep (95% BI: 19,5-25,2) en 10,7 maanden in de controlegroep (95% BI: 8,7-13,6), wat een HR van 0,56 (95% BI: 0,45-0,70) geeft.

Na een interimanalyse met een minimale follow-up van ongeveer 15 maanden voor algehele overleving in de IMPower150 studie, waren er 179 patiënten (49,9%) in de ATEZO/BEVA/chemo-groep en 197 patiënten (58,5%) in de controlegroep overleden. Mediane algehele overleving was 19,2 maanden in de ATEZO/BEVA/chemo-groep (95% BI: 17,0-23,8) en 14,7 maanden in de controlegroep (95% BI: 13,3-16,9), wat een HR van 0,78 (95% BI: 0,64-0,96) geeft [23].

Na een mediane follow-up van 18,5-19,2 maanden in de IMPower130 studie, waren er 226 patiënten (50%) in de ATEZO/chemo-groep en 131 patiënten (57%) in de controlegroep overleden. Mediane algehele overleving was 18,6 maanden in de ATEZO/chemo-groep (95% BI: 16,0-21,2) en 13,9 maanden in de controlegroep (95% BI: 12,0-18,7), wat een HR van 0,79 (95% BI: 0,64-0,98) geeft.

Plaveiselcelcarcinoom

Na een mediane follow-up van 14,3 maanden (range 0,1-31,3) in de KEYNOTE-407 studie, waren er 168 patiënten (60,4%) in de PEMBRO/chemo en 197 patiënten (70,1%) in de controlegroep overleden. Mediane algehele overleving was 17,1 maanden in de PEMBRO/chemo-groep (95% BI: 14,4-19,9) en 11,6 maanden in de controlegroep (95% BI: 10,1-13,7), wat een HR van 0,71 (95% BI: 0,58-0,88) geeft [29].

De resultaten van de post-hoc berekeningen die de HRs indirect met vergelijkt, zijn weergegeven in Tabel 2.

Tabel 2: Resultaten van de post-hoc berekeningen met de methode van Bucher waarbij de hazard ratio's (HRs) voor de algehele overleving indirect met elkaar zijn vergeleken. Hierbij is er onderscheid gemaakt tussen een vergelijking met de totale populatie van de CheckMate-9LA-studie (zowel plaveiselcelcarcinoom als non-plaveiselcelcarcinoom) en een vergelijking met een subgroep uit de CheckMate-9LA-studie. Bij de vergelijking met de KEYNOTE-407 studie is de subgroep met plaveiselcelcarcinoom gebruikt en bij de andere vergelijkingen is de subgroep met non-plaveiselcelcarcinoom gebruikt.

Indirecte vergelijking	CheckMate-9LA vs KEYNOTE-189	CheckMate-9LA vs IMPower150	CheckMate-9LA vs IMPower130	CheckMate-9LA vs KEYNOTE-407
HR (95% BI) vs subgroep CheckMate-9LA populatie (plaveiselcel of non-plaveiselcel)	1,23 (0,90-1,69)	0,88 (0,65-1,20)	0,87 (0,64-1,19)	0,87 (0,59-1,28)
HR (95% BI) vs gehele CheckMate-9LA populatie	1,18 (0,88-1,57)	0,85 (0,64-1,12)	0,84 (0,63-1,11)	0,93 (0,70-1,23)

Gradeconclusie:

Non-plaveiselcelcarcinoom

Het is onduidelijk (bewijs van lage kwaliteit) of NIVO/IPI/chemo kan resulteren in een klinisch relevant verschil in de kans op sterfte vergeleken met PEMBRO/chemo, ATEZO/BEVA/chemo en ATEZO/chemo bij non-plaveiselcel NSCLC.

Plaveiselcelcarcinoom

Het is onduidelijk (bewijs van lage kwaliteit) of NIVO/IPI/chemo kan resulteren in een klinisch relevant verschil in de kans op sterfte vergeleken met PEMBRO/chemo bij plaveiselcel NSCLC.

Bij de GRADE-beoordelingen is afgewaardeerd voor indirectheid (intransiviteit) en/of onnauwkeurigheid. Deze exacte verklaringen zijn terug te vinden in de GRADE-tabellen in bijlage 7.

Kwaliteit van leven

Directe vergelijking tussen NIVO/IPI/chemo en chemotherapie

In de CheckMate-9LA-studie werd de kwaliteit van leven gemeten met behulp van de LCSS-ASBI, de EQ-5D-3L VAS en de EQ-5D UI. Bij alle meetinstrumenten werd een lichte verbetering gezien in de kwaliteit van leven in zowel de NIVO/IPI/chemo-arm als in de controle-arm. Gedurende een follow-up van ruim een jaar werd er in geen behandelarm een klinisch relevante gemiddelde verbetering van de kwaliteit van leven gezien. Hierbij werd een verandering van 10 punten bij de LCSS-ASBI, 7 punten bij de EQ-5D-3L VAS en 0,08 punten bij de EQ-5D IU als klinisch relevant beschouwd. De MID van de EQ-5D-3L VAS werd wel behaald na 72 weken behaald in beide behandelarmen en ook na week 84 in de NIVO/IPI/chemo-arm. Vanaf week 72 was er data beschikbaar van ≤50 patiënten in de NIVO/IPI/chemo-arm en van ≤15 patiënten in de controle-arm. Er is geen onderscheid gemaakt tussen patiënten met plaveiselcelcarcinoom en non-plaveiselcelcarcinoom ^[34].

Indirecte vergelijking tussen NIVO/IPI/chemo, PEMBRO/chemo, ATEZO/BEVA/chemo en ATEZO/chemo

In de KEYNOTE-189-studie werd de kwaliteit van leven gemeten met behulp van de QLQ-C30 vragenlijst. Na 21 weken verbeterde de score met 1,3 punten (95% BI: -1,2-3,6) in de PEMBRO/chemo-groep en verslechterde de score met 4,0 punten (95% BI: -7,7—0,3) in de chemotherapiegroep ^[35]. Dit geeft een verschil van 5,3 punten (95% BI: 1,1-9,5). Bij de QLQ-C30 wordt een verbetering van 10 punten klinisch relevant verschil beschouwd. Dezelfde vragenlijst werd gebruikt bij de KEYNOTE-407-studie. Hierbij verbeterde de score met 4,3 punten (95% BI: 1,7-6,9) in de PEMBRO/chemo-groep en verslechterde de score met -0,57 punten (95% BI: -3,3—2,2) in de chemotherapiegroep. Dit geeft een verschil van 4,9 punten (95% BI: 1,4-8,3) ^[36]. In de IMPower130- en IMPower150-studie werd er gebruik gemaakt van de QLQ-C30- en de QLQ-C13-vragenlijsten. Gedurende beide studies overschreed de gemiddelde verandering in score vanaf baseline in beide behandelarmen de klinische relevantiegrens van 10 punten niet.

Gradeconclusie:

Er was geen sprake van één geaggregeerd oordeel over het verschil in kwaliteit van leven in de verschillende studies. Daarnaast werd er gebruik gemaakt van verschillende meetinstrumenten. De resultaten van alle studies lijken echter wel op te wijzen dat alle verschillende behandelingen waarschijnlijk geen klinisch relevant effect hebben op de kwaliteit van leven. De kwaliteit van het bewijs wordt daarom ingeschaald als 'redelijk'. Er is dus waarschijnlijk geen klinisch relevant verschil in het effect op de kwaliteit van leven tussen NIVO/IPI/chemo vergeleken met PEMBRO/chemo, ATEZO/BEVA/chemo en ATEZO/chemo).

3.3.1

Overige overwegingen

Het maken van een indirecte vergelijking tussen de verschillende studies is erg lastig door de verschillen in studieopzet (open-label vs dubbelblind en placebogecontroleerd, cross-over wel/niet toegestaan), patiëntkenmerken (plaveiselcel- vs non-plaveiselcelcarcinoom, percentage patiënten met ECOG PS 0: 31% vs 26,3-45%, aanwezigheid van uitzaaiingen), uitkomstmaten (verschillende vragenlijsten om de kwaliteit van leven te meten) en follow-up duur (mediaan 13,2 vs 14,3-23,1 maanden). Tevens zijn er verschillen in behandeling van de controlearm in alle studies; behandeling met pemetrexed was bijvoorbeeld niet in elke studie een mogelijkheid en in de IMPower-studies konden patiënten behandeld worden met maximaal 6 cycli chemotherapie in tegenstelling tot de andere studies waarbij dat maximaal 4 cycli was. In de IMPower150 studie werd de controlearm naast chemotherapie ook behandeld met bevacizumab, wat tevens vertekening van de resultaten zou kunnen geven. Uit een direct vergelijkende studie tussen pemetrexed met carboplatine en bevacizumab met paclitaxel en carboplatine, blijkt echter dat beide behandelregimes vergelijkbare resultaten geven met betrekking tot PFS en OS [37]. Tot slot zou de inzet van vervolghtherapie in de verschillende studies invloed kunnen hebben op de indirecte vergelijking. Deze lijkt echter vergelijkbaar tussen de verschillende behandelarmen die zijn meegenomen in de indirecte vergelijking. Deze resultaten zijn weergegeven in Tabel 3.

Dat er belangrijke verschillen in studieopzet, patiëntkenmerken, uitkomstmaten en follow-upduur zijn die de indirecte vergelijking bemoeilijkt, wordt ondersteund door de resultaten van de algehele overleving in de controle-armen van de verschillende studies. Deze varieert van 9,1 maanden tot 14,7 maanden. Een direct vergelijkende studie zou wenselijk zijn om de relatieve therapeutische waarde te bepalen. Deze is niet uitgevoerd, omdat chemotherapie nog de gangbare standaardbehandeling was ten tijde van de start van de CheckMate-9LA-studie.

Tabel 3: inzet van vervolghtherapie in de verschillende behandelarmen. Bij de IMPower-studies zijn hier tevens alleen de WT-patiënten meegenomen.

*patiënten die meerdere lijnen vervolghtherapie hebben ontvangen, werden vaker meegeteld indien zij verschillende typen therapie kregen.

^Betreft alleen de eerste lijn vervolghtherapie.

Vervolghtherapie	CheckMate-9LA Nivolumab/ipilimumab-arm N=361	KEYNOTE-407 Pembrolizumab-arm N=278	KEYNOTE-189 Pembrolizumab-arm N=410	IMpower150 Atezolizumab-arm N=400	IMpower130 Atezolizumab-arm N=451
Geen vervolghtherapie	232 (64,3)	189 (68,0)			275 (61,0)
Wel vervolghtherapie	129 (35,7)	89 (32,0)	183 (44,6)	158 (39,5)	176 (39,0)
Type	*	onbekend	^	*	*
Radiotherapie	45 (12,5)		-	-	-
Chirurgie	3 (0,8)		-	-	-
Immunotherapie	19 (5,3)		38 (9,3)	24 (6,0)	33 (7,3)
Chemotherapie	105 (29,1)		132 (32,2)	127 (31,8)	154 (34,1)
Targettherapie	18 (5,0)		13 (3,2)	60 (15,0)	50 (11,1)
Experimentele middelen	2 (0,6)		-	1 (0,3)	-

Ondanks de kanttekeningen die er zijn bij de indirecte vergelijkingen, is het evident dat NIVO/IPI/chemo, net als PEMBRO/chemo, ATEZO/BEVA/chemo en ATEZO/chemo een klinisch relevant effect heeft op de algehele overleving, die voldoet aan de PASKWIL-criteria. Subgroepanalyses tonen aan dat dit effect consistent is ongeacht tumorhistologie (plaveiselcel-/non-plaveiselcelcarcinoom) en mate van PD-L1-expressie. De HRs waren 0,62 (95% BI: 0,45–0,85), 0,61 (95% BI: 0,44–0,84) en 0,66 (95% BI: 0,44–0,99) voor patiënten met een PD-L1-expressie van <1%, 1-49% en ≥50% respectievelijk. Ook komt de patiëntenpopulatie uit de CheckMate-9LA studie volgens klinisch experts overeen met de populatie die in Nederland met NIVO/IPI/chemo behandeld zou worden. Daarnaast bevestigt de CheckMate-227-studie de langetermijneffecten op de algehele overleving van nivolumab in combinatie met ipilimumab [38]. In deze RCT met vergelijkbare in- en exclusiecriteria als in de CheckMate-9LA studie, ontvingen patiënten óf de combinatie van nivolumab met ipilimumab (zonder toevoeging van chemotherapie zoals in CheckMate-9LA) óf 4 cycli chemotherapie. Na een minimale follow-up van 29,3 maanden was de mediane tijd tot overlijden 17,1 maanden (95% BI: 15,2-19,9) in de nivolumab-ipilimumab-arm en 13,9 maanden (95% BI: 12,2-15,1) in de chemotherapie-arm, wat een HR geeft van 0,73 (95% BI: 0,64–0,84). Ook hier waren de resultaten consistent ongeacht PD-L1-expressie.

De resultaten voor algehele overleving in de CheckMate-9LA studie zijn daarentegen minder overtuigend in patiënten ≥75 jaar (HR 1,21; 95% BI: 0,69-2,12) en in patiënten die nooit hebben gerookt (HR 1,14; 95% BI: 0,66-1,97). Het aantal patiënten in deze subgroepen was echter beperkt (N=70 voor patiënten ≥75 jaar (9,7%) en N=99 voor patiënten die nooit hebben gerookt (13,8%)). Deze informatie is opgenomen in de SmPC van nivolumab en ipilimumab. Bij patiënten ≥75 jaar wordt aanbevolen om de behandelcombinatie met voorzichtigheid in te zetten na zorgvuldige baten-risicoanalyse per individuele patiënt.

3.4 Ongunstige effecten

Ipilimumab in combinatie met nivolumab

De bijwerkingen die in de CheckMate-9LA studie met NIVO/IPI/chemo het vaakst werden gemeld, waren vermoeidheid (36%), misselijkheid (26%), uitslag (25%), diarree (20%), pruritus (18%), verminderde eetlust (16%), hypothyreoïdie (15%) en braken (13%). De meerderheid van de bijwerkingen was mild tot matig in ernst (graad 1 of 2) [1, 2].

Pembrolizumab

Pembrolizumab wordt vooral geassocieerd met immuungerelateerde bijwerkingen. De meeste hiervan, inclusief ernstige reacties, verdwenen na het starten van geschikte medische therapie of na het stoppen van pembrolizumab. In een veiligheidsanalyse van 1067 patiënten met NSCLC of HNSCC (hoofd- en nekplaveiselcelcarcinoom) die pembrolizumab gebruikten in combinatie met chemotherapie, waren de meest voorkomende bijwerkingen anemie (50%), misselijkheid (50%), vermoeidheid (37%), obstipatie (35%), diarree (30%), neutropenie (30%), verminderde eetlust (28%) en braken (25%) [39].

Atezolizumab (evt in combinatie met bevacizumab)

De veiligheid van atezolizumab gegeven in combinatie met andere geneesmiddelen, is onderzocht bij 3878 patiënten met meerdere tumortypes. De vaakst voorkomende bijwerkingen (≥20%) waren anemie (40,3%), neutropenie (39,4%), misselijkheid (37,3%), vermoeidheid (34,4%), alopecia (29,6%), trombocytopenie (28,9%), diarree (28,1%), huiduitslag (27,7%), obstipatie (27,2%), perifere neuropathie (25,7%) en verminderde eetlust (25,5%). Misselijkheid, diarree,

stomatitis, vermoeidheid, pyrexie, slijmvliesontsteking, verminderde eetlust, gewichtsafname, hypertensie en proteïnurie zijn vaker gemeld ($\geq 5\%$ verschil) bij patiënten die atezolizumab in combinatie met bevacizumab, paclitaxel en carboplatine kregen dan bij patiënten die atezolizumab met paclitaxel en carboplatine zonder bevacizumab kregen ^[40].

De meest frequent voorkomende en de ernstige ongunstige effecten van NIVO/IPI/chemo, PEMBRO/chemo, ATEZO/BEVA/chemo en ATEZO/chemo zijn weergegeven in Tabel 4.

Tabel 4: (Zeer) vaak voorkomende en ernstige ongunstige effecten van ipilimumab in combinatie met nivolumab en chemotherapie vergeleken met pembrolizumab en atezolizumab in combinatietherapie, zoals weergegeven in de verschillende SmPCs.

	Systeem/orgaanklasse	Nivolumab in combinatie met ipilimumab en chemotherapie	Pembrolizumab in combinatie met chemotherapie	Atezolizumab in combinatietherapie
Zeer vaak voorkomend	Infecties en parasitaire aandoeningen			Longinfectie
	Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Anemie, trombocytopenie, leukopenie, neutropenie, lymfopenie	Anemie, neutropenie, trombocytopenie	Anemie, trombocytopenie, neutropenie, leukopenie
	Endocriene aandoeningen	Hypothyreoïdie		Hypothyreoïdie
	Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Verminderde eetlust, hypokaliëmie, hypomagnesiëmie, hyponatriëmie	Hypokaliëmie, verminderde eetlust	Verminderde eetlust, hypomagnesiëmie
	Zenuwstelselaandoeningen		Duizeligheid, hoofdpijn, perifere neuropathie, dysgeusie	Perifere neuropathie, duizeligheid, hoofdpijn
	Bloedvataandoeningen			Hypertensie
	Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen		Dyspneu, hoest	Dyspneu, hoesten
	Maagdarmsstelselaandoeningen	Misselijkheid, diarree, braken	Diarree, misselijkheid, braken, obstipatie, buikpijn	Misselijkheid, diarree, obstipatie, braken
	Lever- en galaandoeningen			
	Huid- en onderhuidaandoeningen	Uitslag, pruritus	Huiduitslag, alopecia, pruritus	Huiduitslag, pruritus, alopecia
	Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen		Skeletspierstelselpijn, artralgie	Artralgie, musculoskeletale pijn, rugpijn
	Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Vermoeidheid	Vermoeidheid, asthenie, pyrexie, oedeem	Pyrexie, vermoeidheid, asthenie
	Onderzoeken	Verhoogde alkalische fosfatase, verhoogde transaminasen, verhoogd creatinine, verhoogde amylase, verhoogde lipase	Verhoogd bloedcreatinine	
Vaak voorkomend	Infecties en parasitaire aandoeningen	Conjunctivitis, pneumonie, luchtweginfectie	Pneumonie	
	Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Febriële neutropenie	Febriële neutropenie, leukopenie, lymfopenie	Lymfopenie
	Immuunsysteemaandoeningen	Infusiegerelateerde reactie, overgevoeligheid	Infusiegerelateerde reactie	Infusiegerelateerde reactie

Endocriene aandoeningen	Hyperthyreoïdie, bijnierinsufficiëntie, hypofysitis, thyroïditis	Hypothyreoïdie, hyperthyreoïdie	Hyperthyreoïdie
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Dehydratie, hypoalbuminemie, hypofosfatemie	Hyponatriëmie, hypocalciëmie	Hypokaliëmie, hyponatriëmie
Psychische stoornissen		Insomnia	
Zenuwstelselaandoeningen	Perifere neuropathie, duizeligheid	Lethargie	Syncope
Oogaandoeningen		Droog oog	
Hartaandoeningen		Hartaritmie (waaronder atriale fibrillatie)	
Bloedvataandoeningen		Hypertensie	
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Pneumonie, dyspneu, hoest	Pneumonitis	Dysfonie
Maagdarmstelselaandoeningen	Constipatie, stomatitis, pijn in de buik, colitis, droge mond, pancreatitis	Colitis, droge mond	Stomatitis, dysgeusie
Lever- en galaandoeningen	Hepatitis		Verhoogd ASAT, verhoogd ALAT
Huid- en onderhuidaandoeningen	Alopecia, droge huid, erytheem, urticaria	Ernstige huidreacties, erytheem, droge huid	
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Pijn aan het skeletspierstelsel, artralgie, artritis	Myositis, pijn in extremiteit, artritis	
Nier- en urinewegaandoeningen	Nierfalen (waaronder acute nierschade)	Nefritis, acuut nierletsel	Proteïnurie, verhoogd creatinine in het bloed
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Pyrexie, oedeem (waaronder perifeer oedeem)	Rillingen, influenza-achtige ziekte	
Onderzoeken	Verhoogd totaal bilirubine, verhoogd niveau van schildklier stimulerend hormoon	Hypercalciëmie, verhoogd alanineaminotransferase, verhoogd aspartaataminotransferase, verhoogde alkalische fosfatase in het bloed	Verhoogde alkalische fosfatase in het bloed

Ernstig		Pneumonitis, diarree, colitis, hepatitis, nefritis, nierfunctiestoornissen, endocrinopathieën (o.a. hypothyreoïdie, hyperthyreoïdie, bijnierinsufficiëntie, hypofysitis, diabetes mellitus en diabetische ketoacidose), huidreacties, infuusreacties	Pneumonitis, diarree, colitis, hepatitis, nefritis, huidreacties, endocrinopathieën, infuusreacties	Pneumonitis, diarree, colitis, hepatitis, nefritis, huidreacties, endocrinopathieën, infuusreacties, pancreatitis, myasthenia gravis, het syndroom van Guillain-Barré, myocarditis, myositis
----------------	--	--	---	--

Incidentie interventiegerelateerde graad 3-5 ongunstige effecten / Incidentie interventiegerelateerde ernstige ongunstige effecten

Directe vergelijking tussen NIVO/IPI/chemo en chemotherapie

In de veiligheidsanalyse van de CheckMate-9LA-studie werden alle geïncludeerde patiënten die ten minste één dosis van de studiemedicatie hadden ontvangen, meegenomen in de analyse. Gedurende de studie ervoeren 168 patiënten (47% van 358) in de NIVO/IPI/chemo-arm en 132 patiënten (38% van 349) in de chemotherapie-arm een ernstig ongunstig effect wat gerelateerd was aan de studiemedicatie. Dit geeft een RR van 1,26 (95% BI: 1,06-1,50). De meest voorkomende graad 3-4 ongunstige effecten waren neutropenie, anemie en diarree.

Indirecte vergelijking tussen NIVO/IPI/chemo, PEMBRO/chemo, ATEZO/BEVA/chemo en ATEZO/chemo

Non-plaveiselcelcarcinoom

In de KEYNOTE-189-studie ervoeren 291 (71,9% van 405) patiënten in de PEMBRO/chemo-groep en 135 patiënten (66,8% van 202) in de controlegroep een ernstig (graad 3-5), interventiegerelateerd, ongunstig effect [26, 27]. Dit geeft een RR van 1,08 (95% BI: 0,96-1,21). De meeste voorkomende ernstige, interventiegerelateerde, ongunstige effecten waren anemie en (febriële) neutropenie.

In de veiligheidsanalyse van de IMPower150-studie zijn alleen patiënten meegenomen die ten minste één dosis van de studiemedicatie hebben ontvangen. Tevens zijn patiënten met een EGFR- of ALK-mutatie meegenomen in de analyse. Gedurende de studie ervoeren 230 patiënten in ATEZO/BEVA/chemo-groep (58,5% van 393) en 197 patiënten in de controlegroep (50% van 394) een ernstig (graad 3-5), interventiegerelateerd, ongunstig effect. Dit geeft een RR van 1,17 (95% BI: 1,03-1,33) [23, 30]. De meest voorkomende ernstige, interventiegerelateerde, ongunstige effecten waren (febriële) neutropenie, een verminderd aantal neutrofielen en hypertensie.

Ook in de IMPower-130-studie zijn alle geïncludeerde patiënten die ten minste één dosis van de studiemedicatie hebben ontvangen, meegenomen in de veiligheidsanalyse (dus ook patiënten met een EGFR-/ALK-mutatie). Gedurende de studie ervoeren 354 patiënten in de ATEZO/chemo-groep (74,9% van 473) en 141 patiënten in de controlegroep (60,7% van 232) een ernstig (graad 3-5) interventiegerelateerd ongunstig effect [22, 31]. Dit geeft een RR van 1,23 (95% BI: 1,10-1,38). De meest voorkomende, ernstige, interventiegerelateerde, ongunstige effecten waren neutropenie, anemie en een verminderd aantal neutrofielen.

Plaveiselcelcarcinoom

In de KEYNOTE-407-studie zijn ook alle geïncludeerde patiënten die ten minste één dosis van de studiemedicatie hebben ontvangen, meegenomen in de veiligheidsanalyse. Gedurende de studie ervoeren 157 patiënten in de PEMBRO/chemo-groep (56,5% van 278) en 156 patiënten in de controlegroep (55,7% van 280) een ernstig (graad 3-5) interventiegerelateerd ongunstig effect [41]. Dit geeft een RR van 1,01 (95% BI: 0,88-1,17). Ook in deze studie waren de meest voorkomende, ernstige, interventiegerelateerde, ongunstige effecten anemie en neutropenie.

De resultaten van de post-hoc berekeningen die de RRs indirect met vergelijken, zijn weergegeven in

Tabel 5.

Tabel 5: Resultaten van de post-hoc berekeningen met de methode van Bucher waarbij de risk ratio's (RRs) voor de incidentie ernstige ongunstige interventiegerelateerde effecten indirect met elkaar zijn vergeleken.

Indirecte vergelijking	CheckMate-9LA vs KEYNOTE-189	CheckMate-9LA vs IMPower150	CheckMate-9LA vs IMPower130	CheckMate-9LA vs KEYNOTE-407
RR (95% BI)	1,15 (0,94-1,42)	0,94 (0,76-1,17)	0,99 (0,80-1,22)	1,22 (0,98-1,54)

Gradeconclusie:

Non-plaveiselcelcarcinoom

Het is onduidelijk (bewijs van lage kwaliteit) of NIVO/IPI/chemo kan resulteren in een klinisch significant verschil in de incidentie interventiegerelateerde ernstige ongunstige effecten vergeleken met PEMBRO/chemo. Daarnaast heeft NIVO/IPI/chemo waarschijnlijk (bewijs van middelmatige kwaliteit) geen klinisch relevant effect op de incidentie interventiegerelateerde ernstige ongunstige effecten vergeleken met ATEZO/BEVA/chemo en ATEZO/chemo.

Plaveiselcelcarcinoom

Het is onduidelijk (bewijs van lage kwaliteit) of NIVO/IPI/chemo kan resulteren in een klinisch relevante verhoging van de incidentie interventiegerelateerde ernstige ongunstige effecten vergeleken met PEMBRO/chemo bij plaveiselcel NSCLC.

Bij de GRADE-beoordelingen is afgewaardeerd voor indirectheid (intransiviteit) en/of onnauwkeurigheid. Deze exacte verklaringen zijn terug te vinden in de GRADE-tabellen in bijlage 7.

Percentage stakers als gevolg van ongunstige effecten

Directe vergelijking tussen NIVO/IPI/chemo en chemotherapie

In de CheckMate-9LA-studie stakten 69 patiënten (19%) in de NIVO/IPI/chemo-arm en 26 patiënten (7%) in de chemotherapie-arm de behandeling vanwege ongunstige effecten (ongeacht ernst). Dit geeft een RR van 2,63 (95% BI: 1,71-4,03)

Indirecte vergelijking tussen NIVO/IPI/chemo, PEMBRO/chemo, ATEZO/BEVA/chemo en ATEZO/chemo

Non-plaveiselcelcarcinoom

In de KEYNOTE-189-studie stakten 136 patiënten (33,6%) in de PEMBRO/chemo-groep en 33 patiënten (16,3%) in de controlegroep de behandeling vanwege ongunstige effecten (ongeacht ernst). Dit geeft een RR van 2,06 (95% BI: 1,46-2,89).

In de IMPower-150-studie stakten 128 patiënten (32,6%) in de ATEZO/BEVA/chemo-groep en 98 patiënten (24,9%) in de controlegroep de behandeling vanwege ongunstige effecten (ongeacht ernst). Dit geeft een RR van 1,31 (95% BI: 1,05-1,64).

In de IMPower-130-studie stakten 125 patiënten (26%) in de ATEZO/chemo-groep en 51 patiënten (22%) in de chemotherapiegroep de behandeling vanwege ongunstige effecten (ongeacht ernst). Dit geeft een RR van 1,20 (95% BI: 0,90-1,60). De behandeling werd voornamelijk gestaakt door het optreden van trombocytopenie, neutropenie en vermoeidheid.

Plaveiselcelcarcinoom

In de KEYNOTE-407-studie staakten 76 patiënten (27,3%) in de PEMBRO/chemo-groep en 37 patiënten (13,2%) in de controlegroep de behandeling vanwege ongunstige effecten (ongeacht ernst). Dit geeft een RR van 2,07 (95% BI: 1,45-2,95).

De resultaten van de post-hoc berekeningen die de RRs indirect met vergelijken, zijn weergegeven in Tabel 6.

Tabel 6: Resultaten van de post-hoc berekeningen met de methode van Bucher waarbij de risk ratios (RRs) voor de incidentie stakers ten gevolgen van ongunstige effecten indirect met elkaar zijn vergeleken.

Indirecte vergelijking	CheckMate-9LA vs KEYNOTE-189	CheckMate-9LA vs IMPower150	CheckMate-9LA vs IMPower130	CheckMate-9LA vs KEYNOTE-407
RR (95% BI)	1,26 (0,73-2,17)	0,51 (0,31-0,82)	0,47 (0,28-0,78)	1,25 (0,72-2,18)

Gradeconclusie:

Non-plaveiselcelcarcinoom

Het is onduidelijk (bewijs van lage kwaliteit) of NIVO/IPI/chemo kan resulteren in een klinisch relevant verschil in de incidentie stakers als gevolg van ongunstige effecten vergeleken met PEMBRO/chemo. Daarnaast resulteert behandeling met NIVO/IPI/chemo in een statistisch significante verlaging van de incidentie stakers als gevolg van ongunstige effecten vergeleken met ATEZO/BEVA/chemo en ATEZO/chemo. Het is onzeker (bewijs van lage kwaliteit) of dit effect van NIVO/IPI/chemo klinisch relevant is vergeleken met het effect van ATEZO/BEVA/chemo, maar het is waarschijnlijk (bewijs van redelijke kwaliteit) een klinisch relevant effect vergeleken met ATEZO/chemo.

Plaveiselcelcarcinoom

Het is onduidelijk (bewijs van lage kwaliteit) of NIVO/IPI/chemo kan resulteren in een klinisch relevant verschil in de incidentie stakers als gevolg van ongunstige effecten vergeleken met PEMBRO/chemo bij plaveiselcel NSCLC.

Ook hier is bij de GRADE-beoordelingen afgewaardeerd voor indirectheid (intransiviteit) en/of onnauwkeurigheid. Deze exacte verklaringen zijn terug te vinden in de GRADE-tabellen in bijlage 7.

3.4.1

Overige overwegingen

Zowel ipilimumab in combinatie met nivolumab, als pembrolizumab en atezolizumab eventueel in combinatie met bevacizumab kennen een uitgebreid bijwerkingenprofiel. Daarnaast zorgt de toevoeging van chemotherapie gedurende de eerste paar maanden van de behandeling (2-6 cycli) ook voor ongunstige effecten. Ipilimumab, nivolumab, pembrolizumab en atezolizumab geven met name immuungerelateerde bijwerkingen. In de CheckMate-9LA studie ervaren patiënten in de nivolumab/ipilimumab-arm immuungerelateerde effecten (graad 1-4) in de volgende categorieën: huid (40,5%), endocrien (25,7%), gastro-intestinaal (23,2%), hepatisch (14,2%), renaal (7,0%), pulmonair (5,3%) en overgevoeligheid/infuusreactie (5,0%). Het exacte aantal patiënten wat een immuungerelateerd ongunstig effect ervaaarde is onbekend. Het percentage patiënten wat een immuungerelateerd ongunstig effect ervaaarde in de actieve

armen van de studies naar pembrolizumab en atezolizumab (in combinatie met bevacizumab) is weergegeven in Tabel 7. Ook in de IMPower150-studie is het exacte aantal patiënten wat een immuungerelateerd ongunstig effectervaarde onbekend.

Tabel 7: Gegevens met betrekking tot de immuungerelateerde ongunstige effecten in de actieve armen van de verschillende geïnccludeerde studies.

	Percentage patiënten wat immuungerelateerde ongunstige effecten ervaarde in de actieve arm	Meest voorkomende immuungerelateerde ongunstige effecten (>2%)
Pembrolizumab KEYNOTE-189	26,4% (107/405)	Hypothyreoïdie (7,9%), hyperthyreoïdie (4,9%), pneumonitis (4,9%), colitis (3,0%), infuusreacties (2,7%), huidreacties (2,2%)
Pembrolizumab KEYNOTE-407	35,3% (98/278)	Hypothyreoïdie (12,2%), hyperthyreoïdie (6,8%), infuusreacties (5,4%), colitis (3,2%), hepatitis (2,2%), huidreacties (2,2%)
Atezolizumab IMPower-130	45% (213/473)	Hypothyreoïdie (14,8%), hepatitis (9,7%), pneumonitis (6,6%), hyperthyreoïdie (4,9%)
Atezolizumab/bevacizumab IMPower-150	onbekend	Uitslag (28,8%), hepatitis (12,0%), hypothyreoïdie (12,7%), hyperthyreoïdie (4,1%), pneumonitis (2,8%), colitis (2,3%),

3.5

Ervaring

De ervaring met ipilimumab in combinatie met nivolumab, atezolizumab en pembrolizumab is weergegeven in Tabel 8. Nivolumab is door de EMA geregistreerd sinds 2015, ipilimumab sinds 2011, pembrolizumab sinds 2015 en atezolizumab sinds 2017. De combinatie van nivolumab en ipilimumab is sinds 2016 geregistreerd door de EMA voor de behandeling van gemetastaseerd melanoom. De combinatie van atezolizumab met bevacizumab is sinds 2019 geregistreerd. De ervaring met de verschillende immunotherapieën wordt daarom voldoende geacht.

Tabel 8: Ervaring met ipilimumab in combinatie met nivolumab vergeleken met pembrolizumab en atezolizumab

	<i>Ipilimumab in combinatie met nivolumab</i>	<i>Pembrolizumab</i>	<i>Atezolizumab</i>
<i>beperkt: < 3 jaar op de markt of < 100.000 voorschriften (niet-chronische indicatie)/20.000 patiëntjaren (chronische medicatie)</i>			
<i>voldoende: ≥ 3 jaar op de markt, en > 100.000 voorschriften/20.000 patiëntjaren</i>	X	X	X
<i>ruim: > 10 jaar op de markt</i>			

3.6 Toepasbaarheid

Uitgebreide informatie over de toepasbaarheid is te vinden in de verschillende SmPCs [1, 2, 40, 39]. In deze paragraaf vermelden we alleen de belangrijkste verschillen in toepasbaarheid tussen de verschillende immunotherapieën.

Contra-indicaties

Nivolumab, ipilimumab, pembrolizumab en atezolizumab kennen geen contra-indicaties.

Specifieke groepen

Er werden geen klinisch relevante verschillen gevonden tussen patiënten met een lichte of matige nierfunctiestoornis en patiënten met een normale nierfunctie voor wat betreft de klaring van nivolumab en ipilimumab, pembrolizumab en atezolizumab. Gegevens van patiënten met ernstige nierfunctiestoornis zijn bij alle middelen te beperkt om conclusies te trekken over deze populatie. Een lichte leverfunctiestoornis lijkt ook geen klinisch relevant effect te hebben op de klaring van de immunotherapieën. Er is onvoldoende informatie beschikbaar over het gebruik van nivolumab en ipilimumab bij patiënten met een matige leverfunctiestoornis. Een matige leverfunctiestoornis lijkt geen klinisch relevant effect te hebben op de klaring van pembrolizumab en atezolizumab. Alle middelen zijn niet voldoende onderzocht bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis.

Er zijn beperkte gegevens beschikbaar bij oudere patiënten (≥ 75 jaar) bij zowel ipilimumab in combinatie met nivolumab, als pembrolizumab en atezolizumab. Bij deze patiënten moet ipilimumab in combinatie met nivolumab met en chemotherapie met voorzichtigheid worden gebruikt na zorgvuldige baten-risicoanalyse per individuele patiënt. Bij patiënten met duidelijke tumorinfiltratie in de grote thoracale vaten of duidelijke holtevorming van pulmonaire laesies moet atezolizumab in combinatie met bevacizumab, na zorgvuldige beoordeling van de voordelen en risico's voor de patiënt, met voorzichtigheid worden gebruikt. Er zijn namelijk een aantal gevallen van fatale longbloeding waargenomen bij behandeling met bevacizumab.

Interacties

Nivolumab, ipilimumab, pembrolizumab en atezolizumab zijn monoklonale antilichamen die niet worden gemetaboliseerd door CYP450-enzymen noch door ander metaboliserende enzymen. Het is daarom niet te verwachten dat gelijktijdige toediening van enzyminductoren of -remmers, invloed heeft op de farmacokinetiek van deze middelen.

Het gebruik van systemische corticosteroiden en andere immunosuppressiva bij aanvang, voor start, moeten worden vermeden bij gebruik van nivolumab, ipilimumab, pembrolizumab en atezolizumab in verband met mogelijke beïnvloeding van de farmacodynamiek. Ze kunnen echter wel na start worden gebruikt om immuungerelateerde bijwerkingen te behandelen.

Het is bekend dat het gebruik van antistollingsmiddelen het risico op gastro-intestinale bloedingen verhoogt. Aangezien gastro-intestinale bloeding een bijwerking is van ipilimumab dienen patiënten die aanvullende antistolling nodig hebben nauwkeurig te worden gemonitord.

Waarschuwingen en voorzorgen

Bij ipilimumab in combinatie met nivolumab dienen patiënten voortdurend (tot ten minsten 5 maanden na de laatste dosis) te worden gemonitord op immuungerelateerde bijwerkingen. De meeste immuungerelateerde bijwerkingen verbeteren of verdwijnen bij de juiste behandeling, waaronder het starten van corticosteroiden en aanpassingen in de behandeling. Tevens zijn ernstige infusiereacties zijn gemeld in klinische onderzoeken. Immuungerelateerde bijwerkingen en infusiereacties zijn ook gemeld bij gebruik van pembrolizumab en atezolizumab.

Cardiale en pulmonale bijwerkingen, waaronder longembolie, zijn gemeld bij de combinatiebehandeling van ipilimumab in combinatie met nivolumab. Patiënten dienen hierop voortdurend te worden gemonitord.

3.7

Gebruiksgemak

Het gebruiksgemak van NIVO/IPI/chemo, PEMBRO/chemo, ATEZO/BEVA/chemo en ATEZO/chemo is weergegeven in Tabel 9. De verschillende immunotherapieën worden allemaal intraveneus en om de 3 weken toegediend, behalve ipilimumab welke om de 6 weken toegediend moet worden. Sinds kort heeft de EMA ook een alternatief doseringsregime van pembrolizumab goedgekeurd, namelijk 400 mg om de 6 weken ^[42]. De behandeling met immunotherapie dient gecontinueerd te worden tot ziekteprogressie optreedt, er onaanvaardbare toxiciteit ontstaat of tot maximaal 24 maanden. Er bestaan verschillen in het aantal cycli chemotherapie wat in combinatie met de verschillende immunotherapieën wordt gegeven.

Tabel 9: Gebruiksgemak van ipilimumab in combinatie met nivolumab vergeleken met pembrolizumab en atezolizumab(/bevacizumab), allen in combinatie met chemotherapie

	<i>NIVO/IPI/chemo</i>	<i>PEMBRO/chemo</i>	<i>ATEZO/(BEVA)/chemo</i>
Toedieningswijze	Intraveneuze infusie	Intraveneuze infusie	Intraveneuze infusie
Toedieningsfrequentie	Nivolumab elke 3 weken en ipilimumab elke 6 weken in combinatie met chemotherapie gedurende 2 cycli, vervolgens ipilimumab elke 6 weken en nivolumab elke 3 weken.	Elke 3 weken in combinatie met chemotherapie gedurende 4 cycli, vervolgens pembrolizumab elke 3 of 6 weken.	Elke 3 weken in combinatie met chemotherapie (evt. icm bevacizumab) gedurende 4-6 cycli, vervolgens atezolizumab (evt. icm bevacizumab) elke 3 weken.

4 Eindbeoordeling

4.1 Bespreking relevante aspecten

De effectiviteit van nivolumab in combinatie met ipilimumab en 2 cycli chemotherapie (NIVO/IPI/chemo) bij de behandeling van gemetastaseerd NSCLC is onderzocht in één open-label, gerandomiseerde, gecontroleerde studie (CheckMate-9LA). De resultaten laten zien dat de geneesmiddelencombinatie een statistisch significant en waarschijnlijk ook klinisch relevant effect heeft op de algehele overleving vergeleken met 4 cycli chemotherapie. Deze overlevingswinst voldoet aan de PASKWIL-criteria en is consistent ongeacht tumorhistologie (plaveiselcel-/non-plaveiselcelcarcinoom) en mate van PD-L1-expressie.

De huidige standaardbehandeling bestaat echter niet meer uit chemotherapie, maar uit immunotherapie; pembrolizumab in combinatie met 4 cycli chemotherapie (PEMBRO/chemo) bij zowel non-plaveiselcelcarcinoom als plaveiselcelcarcinoom, atezolizumab in combinatie met 4-6 cycli chemotherapie (ATEZO/chemo) en atezolizumab in combinatie met bevacizumab en 4-6 cycli chemotherapie (ATEZO/BEVA/chemo), bij non-plaveiselcelcarcinoom. Het maken van een indirecte vergelijking tussen NIVO/IPI/chemo en de andere behandelopties is vanwege de verschillen in studieopzet, patiëntkenmerken, uitkomstmaten en follow-upduur erg lastig. Hierdoor is het op basis van de resultaten uit de GRADE-beoordeling onduidelijk of er klinisch relevante verschillen zijn tussen de behandelopties met betrekking tot de algehele overleving. De verschillende behandelopties hebben waarschijnlijk allemaal geen klinisch relevant effect op de kwaliteit van leven. Ondanks dat de indirecte vergelijkingen moeilijk te maken zijn, is het evident dat NIVO/IPI/chemo een klinisch relevant effect heeft op de algehele overleving, net als PEMBRO/chemo, ATEZO/BEVA/chemo en ATEZO/chemo. Dit wordt ondersteund door de resultaten uit de CheckMate-227 studie met een langere follow-up. Daarnaast hebben klinisch experts bevestigd dat de populatie uit de CheckMate-9LA studie overeen komt met de populatie die in Nederland behandeld zou worden met de geneesmiddelencombinatie.

De ongunstige effecten van de verschillende behandelopties komen redelijk overeen. Ze veroorzaken allemaal met name immuungerelateerde ongunstige effecten, waaronder huiduitslag, jeuk en hypothyreodie. Het effect van NIVO/IPI/chemo op de incidentie ernstige ongunstige interventiegerelateerde effecten verschilt waarschijnlijk niet klinisch relevant van het effect van ATEZO/BEVA/CHEMO of ATEZO/chemo, maar de behandeling wordt mogelijk wel minder vaak gestaakt. Het is onduidelijk wat het effect van NIVO/IPI/chemo is vergeleken met PEMBRO/chemo op de ongunstige effecten.

4.2 Eindconclusie

Nivolumab in combinatie met ipilimumab en 2 cycli chemotherapie bij gemetastaseerd NSCLC bij volwassenen zonder sensibiliserende EGFR-mutatie of ALK-translocatie ongeacht PD-L1 status of tumorhistologie voldoet daarom wel aan de stand van de wetenschap en praktijk. Nivolumab in combinatie met ipilimumab en 2 cycli chemotherapie heeft daarbij een gelijke therapeutische waarde ten opzichte van pembrolizumab in combinatie met 4 cycli chemotherapie (zowel bij plaveiselcel- als non-plaveiselcel NSCLC), atezolizumab in combinatie met 4-6 cycli chemotherapie en atezolizumab in combinatie met bevacizumab en 4-6 cycli chemotherapie (bij non-plaveiselcelcarcinoom).

Bijlage 1: Zoekstrategie

Zoekstrategie literatuur

De literatuursearch is doorgevoerd in PubMed april 2021 met de volgende zoektermen:

((nivolumab[Title]) AND (ipilimumab[Title])) OR (atezolizumab[Title]) OR (pembrolizumab[Title]) AND ((NSCLC[Title]) OR (Non-Small-Cell Lung Carcinoma[Title]) OR (non-small-cell lung cancer[Title])) AND (randomizedcontrolledtrial[Filter])

In Cochrane Library is ook een literatuursearch uitgevoerd in april 2021 met de volgende zoektermen:

((nivolumab AND ipilimumab) OR atezolizumab OR pembrolizumab) AND (nslc OR non-small cell lung cancer OR non-small cell lung carcinoma) in Record Title AND phase 3 clinical trial in Title Abstract Keyword AND first-line in Title Abstract Keyword

Daarnaast is het filter 'Embase' toegepast.

In Pubmed leverde deze search 48 hits op en in Cochrane Library 109 hits. Na ontdebellen bleven er 136 resultaten over. Na exclusie op basis van titels/abstracts, werden er 9 artikelen geïnccludeerd. Het artikel van Paz-Ares (2021) had betrekking op de CheckMate-9LA studie naar ipilimumab in combinatie met nivolumab. De artikelen van Garassino (2020), Gandhi (2018) en Gadgeel (2020) hadden betrekking op de KEYNOTE-189-studie naar pembrolizumab bij non-plaveiselcelcarcinoom. De artikelen van Paz-Ares (2018) en Mazieres (2019) hadden betrekking op de KEYNOTE-407-studie naar pembrolizumab bij plaveiselcel NSCLC. Het artikel van West (2019) had betrekking op de IMPower130-studie naar atezolizumab. De artikelen van Socinski (2018) en Reck (2020) hadden betrekking op de IMPower150-studie naar atezolizumab en bevacizumab.

Ook werden er 5 EPARs geïnccludeerd; één van nivolumab in combinatie met ipilimumab, twee van pembrolizumab (*report variations* met resultaten van KEYNOTE-189 en van KEYNOTE-407) en ook twee van atezolizumab (*report variations* met resultaten van IMPower130 en IMPower150).

Bijlage 2: Overzicht geïncludeerde studies

Eerste auteur, jaar van publicatie	Type onderzoek, bewijsklasse, follow-up duur	Aantal patiënten	Patiëntkenmerken	Interventie en vergelijkende behandeling	Relevante uitkomstmaten
<p>CheckMate-9LA</p> <p>Paz-Ares, 2021^[25]</p>	<p>Fase 3, gerandomiseerd, open-label, multi-centrum.</p> <p>Mediane follow-up van 13,2 maanden (IQR 6,4-17,0) *</p>	<p>N=719</p> <p>IPI+NIVO+CHE=361</p> <p>CHE=358</p>	<ul style="list-style-type: none"> - ≥18 jaar - Stadium IV of terugkerende NSCLC - Zowel non-plaveiselcel als plaveiselcel - Ongeacht PD-L1 status - ECOG PS 0-1 - Geen bekende EGFR-/ALK mutatie gevoelig voor bestaande therapie - Geen eerdere systemische therapie voor gevorderde/gemetastaseerde kanker 	<ul style="list-style-type: none"> • Nivolumab 360 mg elke 3 weken + ipilimumab 1 mg/kg elke 6 weken + 2 cycli chemotherapie <p>versus</p> <ul style="list-style-type: none"> • 4 cycli chemotherapie <p><u>Chemotherapie bij plaveiselcel (elke 3 weken):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Carboplatine (AUC 6 mg/mL*min) + paclitaxel 200 mg/m² <p><u>Chemotherapie bij non-plaveiselcel (elke 3 weken):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Carboplatine (AUC 5-6 mg/mL*min) + pemetrexed 500mg/m² OF - Cisplatine 75 mg/m² + pemetrexed 500mg/m² 	<ul style="list-style-type: none"> - OS - PFS - RR - Responsduur - QoL
<p>KEYNOTE-189</p> <p>Gandhi, 2018^[27]</p> <p>Gadgeel, 2020^[26]</p> <p>Garassino, 2020^[35]</p>	<p>Fase 3, gerandomiseerd, dubbelblind, multi-centrum.</p> <p>Mediane follow-up van 23,1 maanden (range 18,6-30,9)*</p>	<p>N=616</p> <p>PEM+CHE=410</p> <p>PCB+CHE=206</p>	<ul style="list-style-type: none"> - ≥18 jaar - Stadium IV NSCLC - Non-plaveiselcel - Ongeacht PD-L1 status - ECOG PS 0-1 - Geen EGFR/ALK-mutatie - Geen eerdere systemische therapie voor gemetastaseerde kanker 	<ul style="list-style-type: none"> • 4 cycli pembrolizumab 200 mg + chemotherapie (elke 3 weken). Vervolgens onderhoudsbehandeling met pembrolizumab en pemetrexed. <p>versus</p> <ul style="list-style-type: none"> • 4 cycli placebo + chemotherapie (elke 3 weken). Vervolgens onderhoudsbehandeling met pembrolizumab en pemetrexed. <p><u>Chemotherapie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Carboplatine (AUC 5 mg/mL*min) + pemetrexed 500mg/m² OF - Cisplatine 75 mg/m² + pemetrexed 500mg/m² 	<ul style="list-style-type: none"> - OS - PFS - RR - Responsduur - Veiligheid - QoL

<p>KEYNOTE-407 Paz-Ares, 2018^[28] Paz-Ares, 2020^[29] Mazieres, 2019^[36]</p>	<p>Fase 3, gerandomiseerd, dubbelblind, multicentrum. Mediane follow-up van 14,3 maanden (range 0,1-31,3)</p>	<p>N=559 PEM+CHE=278 PCB+CHE=281</p>	<p>- ≥18 jaar - Stadium IV NSCLC - Plaveiselcel - Ongeacht PD-L1 status - ECOG 0-1 - Geen eerdere systemische therapie voor gemetastaseerde kanker</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Pembrolizumab 200 mg elke 3 weken + 4 cycli chemotherapie. <p>versus</p> <ul style="list-style-type: none"> • Placebo elke 3 weken + 4 cycli chemotherapie. <p><u>Chemotherapie:</u> - Carboplatine (AUC 6 mg/mL*min) + paclitaxel 200 mg/m² OF - Carboplatine (AUC 6 mg/mL*min) + nab-paclitaxel 100 mg/m²</p>	<p>- OS - PFS - RR - Responsduur - Veiligheid - QoL</p>
<p>IMpower150 Socinski, 2018^[30] Reck, 2020^[43]</p>	<p>Fase 3, gerandomiseerd, open-label, multicentrum. Mediane follow-up van 15,4-15,5 maanden</p>	<p>N=800 <i>Wild-type populatie.:</i> N= 692 ATE+BEV+CHE =356 CHE= 336</p>	<p>- ≥18 jaar - Stadium IV of terugkerende NSCLC - Non-plaveiselcel - Ongeacht PD-L1 status - ECOG PS 0-1 - Geen eerdere chemotherapie voor gemetastaseerde kanker - Patiënten mochten een ALK- of EGFR-mutatie hebben, maar zij werden niet meegenomen in de WT-analyse.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Atezolizumab 1200 mg elke 3 weken + bevacizumab 15 mg/kg + 4-6 cycli chemotherapie <p>versus</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bevacizumab 15 mg/kg + 4-6 cycli chemotherapie <p><u>Chemotherapie:</u> - Carboplatine (AUC 6 mg/mL*min) + paclitaxel 200 mg/m²</p>	<p>- OS - PFS - RR - Responsduur - Veiligheid - QoL</p>
<p>IMpower130 West, 2019^[31]</p>	<p>Fase 3, gerandomiseerd, open-label, multicentrum. Mediane follow-up van 18,5-19,2 maanden</p>	<p>N=723 <i>Wild-type populatie.:</i> N= 679 ATE+CHE=451 CHE= 228</p>	<p>- ≥18 jaar - Stadium IV of terugkerende NSCLC - Non-plaveiselcel - Ongeacht PD-L1 status - ECOG PS 0-1 - Geen eerdere chemotherapie voor gemetastaseerde kanker - Patiënten mochten een ALK- of EGFR-mutatie hebben, maar zij werden niet meegenomen in de WT-analyse.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Atezolizumab 1200 mg elke 3 weken + 4-6 cycli chemotherapie <p>versus</p> <ul style="list-style-type: none"> • 4-6 cycli chemotherapie. Onderhoudsbehandeling met best ondersteunende zorg of pemetrexed. <p><u>Chemotherapie</u> - Carboplatine (AUC 6 mg/mL*min) + nab-paclitaxel 100 mg/m²</p>	<p>- OS - PFS - RR - Responsduur - Veiligheid - QoL</p>

*bij beschikbaarheid van meerdere (interim-)analyses is de meest recente weergegeven. IPI: ipilimumab, NIVO: nivolumab, CHE: chemotherapie, PEM: pembrolizumab, ATE: atezolizumab, BEV: bevacizumab, OS: algehele overleving, PFS: progressievrije overleving, RR: respons rate, QoL: kwaliteit van leven, ECOG PS: Eastern Cooperative Oncology Group performance status, NSCLC: niet-kleincellig longcarcinoom, WT: wild-type.

Bijlage 3: Overzicht geëxcludeerde studies

Eerste auteur, jaar van publicatie	Reden van exclusie
IMPower131 Jotte, 2020 ^[44]	Betreft een RCT naar een nog niet-geregistreerde combinatie van atezolizumab met carboplatine en (nab-)paclitaxel versus carboplatine met (nab-)paclitaxel.
IMPower132 Nishio, 2021 ^[45]	Betreft een RCT naar een nog niet-geregistreerde combinatie van atezolizumab met pemetrexed en cisplatine/carboplatine versus pemetrexed en cisplatine/carboplatine bij Japanse patiënten met non-plaveiselcelcarcinoom.
CheckMate-227 Reck, 2019 ^[46]	Betreft een RCT naar ipilimumab met nivolumab versus chemotherapie. De nivolumab/ipilimumab-arm ontvangt geen 2 cycli chemotherapie en komt daarom niet overeen met de PICO. De studie is wel meegenomen als ondersteunend bewijs.
KEYNOTE-021 Langer, 2016 ^[47]	Betreft een fase 1 / 2 studie. KEYNOTE-189 is de fase-3 studie, welke wel is geïncludeerd.
IMpower110 Herbst, 2020 ^[48]	Betreft een RCT naar atezolizumab monotherapie bij patiënten met NSCLC. Deze behandeling is niet geregistreerd.
KEYNOTE-024 Reck, 2016 ^[49]	Betreft een RCT naar pembrolizumab monotherapie bij patiënten met NSCLC en alleen een PD-L1-expressie >50%. De studie voldoet daarom niet aan de PICO.
KEYNOTE-042 Mok, 2019 ^[50]	Betreft een RCT naar pembrolizumab monotherapie bij patiënten met NSCLC en PD-L1-expressie >1%. Pembrolizumab monotherapie is alleen geregistreerd voor patiënten met een PD-L1-expressie >50% (wat gebaseerd is op de KEYNOTE-024 studie). De studie voldoet dus niet aan de PICO.

DEFINITIEF | Farmacotherapeutisch rapport ipilimumab met nivolumab (Yervoy® met Opdivo®) bij de behandeling van gemetastaseerd niet-kleincellig longcarcinoom (NSCLC) bij volwassenen zonder sensibiliserende EGFR-mutatie of ALK-translocatie | 18 juni 2021

Bijlage 4: Overzicht gebruikte richtlijnen en standaarden

Organisatie, ref	Datum	Titel
EMA / CBG, ^[1]	2020	Samenvatting van de productkenmerken ipilimumab met nivolumab
EMA / CBG, ^[2]	2020	Samenvatting van de productkenmerken nivolumab
EMA, ^[51]	2020	European Public Assessment Report (EPAR) ipilimumab met nivolumab (Opdivo®)
ESMO, ^[6]	2020	Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up.
IKNL/NVALT, ^[10]	2015	Landelijke richtlijn: Niet klein-cellig longcarcinoom (v 2.3)

DEFINITIEF | Farmacotherapeutisch rapport ipilimumab met nivolumab (Yervoy® met Opdivo®) bij de behandeling van gemetastaseerd niet-kleincellig longcarcinoom (NSCLC) bij volwassenen zonder sensibiliserende EGFR-mutatie of ALK-translocatie | 18 juni 2021

Bijlage 5: Baseline tabel

Variabele	CheckMate-9LA ^[25]		KEYNOTE-189 ^[26, 27]		Keynote-407 ^[28, 29]		IMpower-150 (WT-populatie) ^[30]		IMpower-130 (WT-populatie) ^[31]	
	Ipilimumab+ nivolumab N=361	Chemotherapie N=358	Pembrolizumab + chemotherapie# N=410	Placebo + chemotherapie N=206	Pembrolizumab + chemotherapie N=278	Placebo + chemotherapie N=281	Atezolizumab + bevacizumab + chemotherapie N=356	Bevacizumab + chemotherapie N=336	Atezolizumab + chemotherapie (N=451)	Chemotherapie (N=228)
Leeftijd, mediaan (IQR) mediaan (range)	65 (59-70)	65 (58-70)	65 (34-84)	63,5 (34-84)	65 (29-87)	65 (36-88)	61 (31-89)	63 (41-87)	64 (18-86)	65 (38-85)
Geslacht, n (%)										
Man	252 (70)	252 (70)	254 (62)	109 (52,9)	220 (79,1)	235 (83,6)	217 (61,0)	208 (61,9)	266 (59)	134 (59)
Vrouw	109 (30)	106 (30)	156 (38)	97 (47,1)	58 (20,9)	46 (16,4)	139 (39,0)	128 (38,1)	185 (41)	94 (41)
ECOG PS, n (%)*										
0	113 (31)	112 (31)	186 (45,4)	80 (38,8)	73 (26,3)	90 (32,0)	139 (39,0)	143 (42,6)	189 (42)	91 (40)
1	247 (68)	245 (68)	221 (53,9)	125 (60,7)	205 (73,7)	191 (68,0)	214 (60,1)	190 (56,5)	261 (58)	136 (60)
Histologie, n (%)										
Plaveiselcel	113 (31)	111 (31)	-	-	272 (97,8)	274 (97,5)	-	-	-	-
Non-plaveiselcel	248 (69)	247 (69)	400 (97,6)	202 (98)	-	-	343 (99,2)	330 (98,3)	450 (99,8)	227 (99,6)
Overig			10 (2,4)	4 (2)	6 (2,2)	7 (2,5)	3 (0,8)	6 (1,8)	1 (0,2)	1 (0,4)
PD-L1 expressie, n(%)										
Niet aantoonbaar	23 (6)	25 (7)	23 (5,6)	15 (7,3)	7 (2,5)	5 (1,8)	-	-	-	-
<1%	135 (38)	129 (36)	127 (31)	63 (30,6)	95 (34,2)	99 (35,2)	166 (46,6)	167 (49,7)	235 (52)	121 (53)
≥1%	203 (56)	204 (57)	260 (63,4)	128 (62,1)	176 (63,3)	177 (63,0)	190 (53,4)	164 (48,8)	216 (48)	107 (47)
1-49%	127 (35)	106 (30)	128 (31,2)	58 (28,2)	103 (37,1)	104 (37,0)	119 (33,4)	105 (31,3)	128 (28)	65 (29)
≥50%	76 (21)	98 (27)	132 (32,2)	70 (34,0)	73 (26,3)	73 (26,0)	71 (19,9)	64 (19,0)	88 (20)	42 (18)
Metastasen, n (%)										
Bot	97 (27)	110 (31)	onb	onb	onb	onb	onb	onb	126 (28)	63 (28)
Lever	68 (19)	86 (24)	onb	onb	onb	onb	47 (13,2)	47 (14,0)	69 (15)	31 (14)
CZS	64 (18)	58 (16)	73 (17,8)	35 (17,0)	20 (7,2)	24 (8,5)	onb	onb	onb	onb

DEFINITIEF | Farmacotherapeutisch rapport ipilimumab met nivolumab (Yervoy® met Opdivo®) bij de behandeling van gemetastaseerd niet-kleincellig longcarcinoom (NSCLC) bij volwassenen zonder sensibiliserende EGFR-mutatie of ALK-translocatie | 18 juni 2021

Rookstatus, n (%)											
Nooit gerookt	46 (13)	52 (14)	48 (11,7)	25 (12,1)	22 (7,9)	19 (6,8)	58 (16,3)	50 (14,9)	48 (11)	17 (7)	
(Voormalig) roker	315 (87)	306 (86)	362 (88,3)	181 (87,9)	256 (92,1)	262 (93,2)	298 (83,7)	286 (85,1)	403 (89)	211 (92)	
Regio, n (%)							<i>Ras</i>	<i>Ras</i>	<i>Ras</i>	<i>Ras</i>	
Noord-Amerika	36 (10)	28 (8)	111 (27,1)	46 (22,3)	Alleen VS: 13 (4,7)	Alleen VS: 22 (7,8)	Wit: 294 (82,6)	Wit: 296 (88,1)	Wit: 402 (89)	Wit: 210 (92)	
Europa	212 (59)	213 (60)	243 (59,3)	131 (63,6)	125 (45,0)	115 (40,9)	Zwart: 3 (0,8)	Zwart: 11 (3,3)	Zwart: 17 (4)	Zwart: 8 (4)	
Azië	28 (8)	30 (8)	4 (1)	6 (2,9)	54 (19,4)	52 (18,5)	Aziatisch: 42 (11,8)	Aziatisch: 23 (6,8)	Aziatisch: 12 (3)	Aziatisch: 0 (0)	
Overig	85 (24)	87 (24)	52 (12,7)	23 (11,2)	86 (30,9)	92 (32,8)	Overig: 17 (4,8)	Overig: 6 (1,8)	Overig: 20 (4)	Overig: 7 (3)	

*voor enkele patiënten waren geen gegevens beschikbaar.

Onb: onbekend, WT-populatie: wild-type populatie (geen EGFR/ALK-mutatie), IQR: interkwartielafstand, ECOG PS: Eastern Cooperative Oncology Group performance status, CZS: centrale zenuwstelsel

Bijlage 6: Beoordeling risico op bias

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Checkmate-9LA (Paz-Ares, 2021)	+	+	-	+	+	+	+
IMpower130 (West, 2019)	+	+	-	+	+	+	+
IMpower150 (Socinsky, 2018)	+	+	-	+	+	+	+
KEYNOTE-189 (Gandhi, 2018)	+	+	+	+	+	+	+
KEYNOTE-407 (Paz-Ares, 2018)	+	+	+	+	+	+	+

DEFINITIEF | Farmacotherapeutisch rapport ipilimumab met nivolumab (Yervoy® met Opdivo®) bij de behandeling van gemetastaseerd niet-kleincellig longcarcinoom (NSCLC) bij volwassenen zonder sensibiliserende EGFR-mutatie of ALK-translocatie | 18 juni 2021

Bijlage 7: GRADE evidence profielen

Indirecte vergelijking van nivolumab in combinatie met ipilimumab vs pembrolizumab (CheckMate-9LA vs KEYNOTE-189) bij de behandeling van non-plaveiselcel NSCLC: GRADE evidence profiel

Beoordeling kwaliteit van bewijs							Aantal patiënten		Effect		Kwaliteit van bewijs	Importantie
Aantal studies	Studieopzet	Risk of bias	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauwkeurigheid	Andere factoren	ipilimumab/nivoluman	pembrolizumab	Relatief (95% BI)	Absoluut (95% BI)		

Algehele overleving (mediane follow-up: mediaan 13,2 vs 23,1 maanden)

2	gerandomiseerde trials	niet ernstig	nvt	ernstig ^a	ernstig ^c	niet gevonden	124/246 (50.4%)	213/410 (52.0%)	HR 1.23 (0.90 tot 1.69)	75 meer per 1.000 (van 37 minder tot 191 meer)	⊕⊕○○ LAAG	CRUCIAAL
---	------------------------	--------------	-----	----------------------	----------------------	---------------	-----------------	-----------------	-----------------------------------	--	--------------	----------

Kwaliteit van leven

2	gerandomiseerde trials	niet ernstig	nvt	ernstig ^b	niet ernstig	niet gevonden	Gedurende een follow-up van ruim een jaar werd er in geen behandelarm een klinisch relevante gemiddelde verbetering van de kwaliteit van leven gezien bij patiënten die nivolumab met ipilimumab ontvingen (gemeten met LCSS-ASBI, de EQ-5D-3L VAS en de EQ-5D UI). De QLQ-C30 -score verbeterde met 1,3 punten (95% BI: 1,2-3,6) in de pembrolizumabgroep en verslechterde de score met 4,0 punten (95% BI: -7,7—0,3) in de chemotherapiegroep, wat een verschil van 5,3 punten (95% BI: 1,1-9,5) geeft (klinische relevantiegrens is 10)			⊕⊕⊕○ REDELIJK	CRUCIAAL
---	------------------------	--------------	-----	----------------------	--------------	---------------	---	--	--	------------------	----------

Incidentie ernstige ongunstige interventiegerelateerde effecten

2	gerandomiseerde trials	niet ernstig	nvt	ernstig ^a	ernstig ^c	niet gevonden	168/358 (46.9%)	291/405 (71.9%)	RR 1.15 (0.94 tot 1.42)	49 meer per 1.000 (van 22 minder tot 116 meer)	⊕⊕○○ LAAG	CRUCIAAL
---	------------------------	--------------	-----	----------------------	----------------------	---------------	-----------------	-----------------	-----------------------------------	--	--------------	----------

Incidentie stakers door ongunstige effecten

2	gerandomiseerde trials	niet ernstig	nvt	ernstig ^a	ernstig ^c	niet gevonden	69/358 (19.3%)	136/405 (33.6%)	RR 1.26 (0.73 tot 2.17)	87 meer per 1.000 (from 91 minder tot 393 meer)	⊕⊕○○ LAAG	CRUCIAAL
---	------------------------	--------------	-----	----------------------	----------------------	---------------	----------------	-----------------	-----------------------------------	---	--------------	----------

BI: betrouwbaarheidsinterval; **HR:** Hazard Ratio, **RR:** Risk ratio, **nvt:** niet van toepassing

Uitleg

a. Het betreft een indirecte vergelijking met verschillen in patiëntkarakteristieken (percentage patiënten met ECOG PS 0 is 31% vs 45%, onvoldoende gegevens over bot/lever-metastasen bekend en percentage patiënten met CZS-metastasen 18% vs 7%), studieopzet (open-label vs dubbelblind, cross-over niet vs wel toegestaan), behandelduur (6,1 vs 9,8 maanden) en follow-up-duur (mediaan 13,2 vs 23,1 maanden). Er wordt daarom afgewaardeerd met één niveau voor intrinsiviteit.

b. Omdat er gebruik is gemaakt van verschillende vragenlijsten bij beide studies, maar er in beide studies geen klinisch relevante verschillen zijn gevonden, is er afgewaardeerd met 1 niveau.

c. Er is afgewaardeerd voor het ruim overschrijden van een klinische (default) relevantiegrens (1,30 bij OS en 1,25 bij de incidentie (stakers door) ongunstige effecten).

Indirecte vergelijking van nivolumab in combinatie met ipilimumab vs atezolizumab (CheckMate-9LA vs IMpower130) bij de behandeling van non-plaveiselcel NSCLC: GRADE evidence profiel

Beoordeling kwaliteit van bewijs							Aantal patiënten		Effect		Kwaliteit van bewijs	Importantie
Aantal studies	Studieopzet	Risk of bias	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauwkeurigheid	Andere factoren	ipilimumab/nivolumab	atezolizumab	Relatief (95% BI)	Absoluut (95% BI)		
Algehele overleving (mediane follow-up: mediaan 13,2 vs 18,5 maanden)												
2	gerandomiseerde trials	niet ernstig	nvt	ernstig ^a	ernstig ^c	niet gevonden	124/246 (50.4%)	226/451 (50.1%)	HR 0.87 (0.64 tot 1.19)	59 minder per 1.000 (van 146 minder tot 37 meer)	⊕⊕○○ LAAG	CRUCIAAL
Kwaliteit van leven												
2	gerandomiseerde trials	niet ernstig	nvt	ernstig ^b	niet ernstig	niet gevonden	Gedurende een follow-up van ruim een jaar in de CheckMate-9LA-studie werd er zowel de nivolumab/ipilimumab-arm als in de controle-arm geen klinisch relevante gemiddelde verbetering van de kwaliteit van leven gezien (gemeten met LCSS-ASBI, de EQ-5D-3L VAS en de EQ-5D UI). Gedurende de hele IMpower130-studie werd er zowel in de atezolizumab-arm als in de controle-arm geen klinisch relevante verbetering van de kwaliteit van leven gezien (gemeten met QLQ-C30- en de QLQ-C13-vragenlijsten).		⊕⊕⊕○ REDELIJK		CRUCIAAL	
Incidentie ernstige ongunstige interventiegerelateerde effecten												
2	gerandomiseerde trials	niet ernstig	nvt	ernstig ^a	niet ernstig	niet gevonden	168/358 (46.9%)	354/473 (74.8%)	RR 0.99 (0.80 tot 1.22)	7 minder per 1.000 (van 150 minder tot 165 meer)	⊕⊕⊕○ REDELIJK	CRUCIAAL
Incidentie stakers door ongunstige effecten												
2	gerandomiseerde trials	niet ernstig	nvt	ernstig ^a	niet ernstig	niet gevonden	69/358 (19.3%)	125/473 (26.4%)	RR 0.47 (0.28 tot 0.78)	140 minder per 1.000 (van 190 minder tot 58 minder)	⊕⊕⊕○ REDELIJK	CRUCIAAL

BI: betrouwbaarheidsinterval; HR: Hazard Ratio, RR: Risk ratio, nvt: niet van toepassing

Uitleg

a. Het betreft een indirecte vergelijking met verschillen in patiëntkarakteristieken (percentage patiënten met ECOG PS 0 is 31% vs 42%, studieopzet (cross-over niet vs gedeeltelijk wel toegestaan), samenstelling van de behandeling (4 vs 4-6 cycli chemotherapie, pemetrexed vs nab-paclitaxel), behandelduur (6,1 vs 8,9 maanden) en follow-up-duur (mediaan 13,2 vs 18,5 maanden). Er wordt daarom afgewaardeerd met één niveau voor intrinsiviteit.

b. Omdat er gebruik is gemaakt van verschillende vragenlijsten bij beide studies, maar er in beide studies geen klinisch relevante verschillen zijn gevonden, is er afgewaardeerd met 1 niveau.

c. Er is afgewaardeerd voor het overschrijden van een klinische relevantiegrens (0,70 bij OS).

Indirecte vergelijking van nivolumab in combinatie met ipilimumab vs atezolizumab in combinatie met bevacizumab (CheckMate-9LA vs IMpower150) bij de behandeling van non-plaveiselcel NSCLC: GRADE evidence profiel

Beoordeling kwaliteit van bewijs							Aantal patiënten		Effect		Kwaliteit van bewijs	Importantie
Aantal studies	Studieopzet	Risk of bias	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauwkeurigheid	Andere factoren	ipilimumab/nivolumab	atezolizumab/bevacizumab	Relatief (95% BI)	Absoluut (95% BI)		

Algehele overleving mediane follow-up: mediaan 13,2 vs 15,5 maanden)

2	gerandomiseerde trials	niet ernstig	nvt	ernstig ^a	ernstig ^c	niet gevonden	124/246 (50.4%)	179/359 (49.9%)	HR 0.88 (0.65 tot 1.20)	60 minder per 1.000 (van 175 minder tot 100 meer)	⊕⊕○○ LAAG	CRUCIAAL
---	------------------------	--------------	-----	----------------------	----------------------	---------------	-----------------	-----------------	-----------------------------------	---	--------------	----------

Kwaliteit van leven

2	gerandomiseerde trials	niet ernstig	nvt	ernstig ^a	niet ernstig	niet gevonden	Gedurende een follow-up van ruim een jaar in de CheckMate-9LA-studie werd er zowel de nivolumab/ipilimumab-arm als in de controle-arm geen klinisch relevante gemiddelde verbetering van de kwaliteit van leven gezien (gemeten met LCSS-ASBI, de EQ-5D-3L VAS en de EQ-5D UI). Gedurende de hele IMpower150-studie werd er zowel in de atezolizumab/bevacizumab-arm als in de controle-arm geen klinisch relevante verbetering van de kwaliteit van leven gezien (gemeten met QLQ-C30- en de QLQ-C13-vragenlijsten).			⊕⊕⊕○ REDELIJK	CRUCIAAL
---	------------------------	--------------	-----	----------------------	--------------	---------------	---	--	--	------------------	----------

Incidentie ernstige ongunstige interventiegerelateerde effecten

2	gerandomiseerde trials	niet ernstig	nvt	ernstig ^a	niet ernstig	niet gevonden	168/358 (46.9%)	230/393 (58.5%)	RR 0.94 (0.76 tot 1.17)	35 minder per 1.000 (van 140 minder tot 99 meer)	⊕⊕⊕○ REDELIJK	CRUCIAAL
---	------------------------	--------------	-----	----------------------	--------------	---------------	-----------------	-----------------	-----------------------------------	--	------------------	----------

Incidentie stakers door ongunstige effecten

2	gerandomiseerde trials	niet ernstig	nvt	ernstig ^a	ernstig ^c	niet gevonden	69/358 (19.3%)	128/393 (32.6%)	RR 0.51 (0.31 tot 0.82)	160 minder per 1.000 (van 225 minder tot 59 minder)	⊕⊕○○ LAAG	CRUCIAAL
---	------------------------	--------------	-----	----------------------	----------------------	---------------	----------------	-----------------	-----------------------------------	---	--------------	----------

BI: betrouwbaarheidsinterval; **RR:** Risk ratio, **nvt:** niet van toepassing

Uitleg

a. Het betreft een indirecte vergelijking met redelijk vergelijkbare patiëntkarakteristieken (percentage patiënten met ECOG PS 0 is 31% vs 39%, onvoldoende gegevens over metastasen bekend), behandelduur (6,1 vs 8,2 maanden) en follow-up-duur (mediaan 13,2 vs 15,5 maanden). Voornamelijk vanwege een verschil in de samenstelling van de behandeling (wel vs geen bevacizumab in de controle-armen, 4 vs 4-6 cycli chemotherapie, pemetrexed vs paclitaxel), is er afgewaardeerd met één niveau voor intrinsiviteit.

b. Omdat er gebruik is gemaakt van verschillende vragenlijsten bij beide studies, maar er in beide studies geen klinisch relevante verschillen zijn gevonden, is er afgewaardeerd met 1 niveau

c. Er is afgewaardeerd voor het overschrijden van een klinische relevantiegrens (0,70 bij OS en 0,75 bij stakers door ongunstige effecten)

Indirecte vergelijking van nivolumab in combinatie met ipilimumab vs pembrolizumab (CheckMate-9LA vs KEYNOTE-407) bij de behandeling van plaveiselcel NSCLC: GRADE evidence profiel

Beoordeling kwaliteit van bewijs							Aantal patiënten		Effect		Kwaliteit van bewijs	Importantie
Aantal studies	Studieopzet	Risk of bias	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauwkeurigheid	Andere factoren	ipilimumab/nivolumab	pembrolizumab	Relatief (95% BI)	Absoluut (95% BI)		

Algehele overleving mediane follow-up: mediaan 13,2 vs 14,3 maanden)

2	gerandomiseerde trials	niet ernstig	nvt	ernstig ^a	ernstig ^c	niet gevonden	66/115 (57.4%)	168/278 (60.4%)	HR 0.87 (0.59 tot 1.28)	51 minder per 1.000 (van 183 minder tot 90 meer)	⊕⊕○○ LAAG	CRUCIAAL
---	------------------------	--------------	-----	----------------------	----------------------	---------------	----------------	-----------------	-----------------------------------	--	--------------	----------

Kwaliteit van leven

2	gerandomiseerde trials	niet ernstig	nvt	ernstig ^b	niet ernstig	niet gevonden	Gedurende een follow-up van ruim een jaar werd er in geen behandelarm een klinisch relevante gemiddelde verbetering van de kwaliteit van leven gezien bij patiënten die nivolumab met ipilimumab ontvingen (gemeten met LCSS-ASBI, de EQ-5D-3L VAS en de EQ-5D UI). De QLQ-C30 -score verbeterde met 4,3 punten (95% BI: 1,7-6,9) in de pembrolizumabgroep en verslechterde de score met -0,57 punten (95% BI: -3,3—2,2) in de chemotherapiegroep, wat een verschil van 4,9 punten (95% BI: 1,4-8,3) geeft (klinische relevantiegrens is 10)			⊕⊕⊕○ REDELIJK	CRUCIAAL
---	------------------------	--------------	-----	----------------------	--------------	---------------	--	--	--	------------------	----------

Incidentie ernstige ongunstige interventiegerelateerde effecten

2	gerandomiseerde trials	niet ernstig	nvt	ernstig ^a	ernstig ^c	niet gevonden	168/358 (46.9%)	157/278 (56.5%)	RR 1.22 (0.98 tot 1.54)	124 meer per 1.000 (van 11 minder tot 305 meer)	⊕⊕○○ LAAG	CRUCIAAL
---	------------------------	--------------	-----	----------------------	----------------------	---------------	-----------------	-----------------	-----------------------------------	---	--------------	----------

Incidentie stakers door ongunstige effecten

2	gerandomiseerde trials	niet ernstig	nvt	ernstig ^a	ernstig ^c	niet gevonden	69/358 (19.3%)	76/278 (27.3%)	RR 1.25 (0.72 tot 2.18)	68 meer per 1.000 (van 77 minder tot 323 meer)	⊕⊕○○ LAAG	CRUCIAAL
---	------------------------	--------------	-----	----------------------	----------------------	---------------	----------------	----------------	-----------------------------------	--	--------------	----------

BI: betrouwbaarheidsinterval; **HR:** Hazard Ratio, **RR:** Risk ratio, **nvt:** niet van toepassing

Uitleg:

a. Het betreft een indirecte vergelijking met enige verschillen in patiëntkarakteristieken (percentage patiënten met ECOG PS 0 is 31% vs 26%, onvoldoende gegevens over metastasen bekend), studieopzet (open-label vs dubbelblind, cross-over niet vs wel toegestaan), behandelduur (6,1 vs 7,1 maanden) en follow-up-duur (mediaan 13,2 vs 14,3 maanden). Vanwege de verschillen is er afgewaardeerd met één niveau voor intrinsiviteit.

b. Omdat er gebruik is gemaakt van verschillende vragenlijsten bij beide studies, maar er in beide studies geen klinisch relevante verschillen zijn gevonden, is er afgewaardeerd met 1 niveau.

c. Één klinische default relevantiegrens wordt ruim overschreden (0,70 bij OS en 1,25 bij de (stakers door) ongunstige effecten).

Literatuur

1. EMA. Samenvatting van de productkenmerken (SmPC) ipilimumab (Yervoy®) 2020.
2. EMA. Samenvatting van de productkenmerken (SmPC) nivolumab (Opdivo®) 2020.
3. Ministerie van Volksgezondheid WeS. Regeling van de Minister voor Medische Zorg van 17 december 2018, kenmerk 1456973-185019-Z, houdende wijziging van de Regeling zorgverzekering in verband met de geneesmiddelen ipilimumab, nivolumab en pembrolizumab. Staatscourant 2018.
4. Ministerie van Volksgezondheid WeS. Regeling van de Minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport van 23 maart 2020, kenmerk 1663707-203287-Z, houdende wijziging van de Regeling zorgverzekering in verband met de toepassing van de sluis op ipilimumab en givosiran. Staatscourant 2020.
5. Ministerie van Volksgezondheid WeS. Regeling van de Minister voor Medische Zorg van 14 december 2020, kenmerk 1784358-214508-Z, houdende wijziging van de Regeling zorgverzekering in verband met de opname van enkele geneesmiddelen in het basispakket. Staatscourant 2020.
6. Planchard D, Popat S, Kerr K, et al. Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2018; 29: iv192-iv237.
7. longkanker. L. Geraadpleegd op 22-03-2021 via <https://www.longfonds.nl/longziekten/longkanker?gclid=CjwKCAjwqarbBRBtEiwArIfEIOqBO6bSs>.
8. Kanker.nl. Longkanker. Geraadpleegd op 22-03-2021 via <https://www.kanker.nl/kankersoorten/longkanker/cijfers/overlevingscijfers-niet-kleincellige-longkanker>.
9. Nederland IK. IKNL: Longkanker. Geraadpleegd op 22-03-2021 via <https://iknl.nl/kankersoorten/longkanker/registratie>.
10. (IKNL/NVALT) LWL. Landelijke richtlijn: Niet kleincellig longcarcinoom (v 2.3). 2015.
11. NVALT. Plaatsbepaling NVALT: immuuntherapie bij NSCLC. Medische Oncologie 2017; 3: 43.
12. NVMO commissie BOM. Pembrolizumab als eerstelijns behandeling voor PD-L1-positief niet-kleincellig longcarcinoom. Adviezen commissie BOM 2017.
13. NVMO commissie BOM. Atezolizumab in combinatie met carboplatine-paclitaxel-bevacizumab als eerstelijns behandeling voor gemetastaseerd niet-plaveiselcellig niet-kleincellig longcarcinoom. Adviezen commissie BOM 2019.
14. NVMO commissie BOM. Pembrolizumab met chemotherapie als eerstelijns behandeling voor gemetastaseerd plaveiselcelcarcinoom van de long. Adviezen commissie BOM 2019.
15. NVMO commissie BOM. Pembrolizumab met chemotherapie als eerstelijns behandeling voor gemetastaseerd niet-kleincellig longcarcinoom. Adviezen commissie BOM 2018.
16. NVALT. Richtlijn: Niet-kleincellig longcarcinoom. 2020.
17. EMA. Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man. 2017.
18. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). Eur J Cancer 2009; 45: 228-47.

19. NVMO. PASKWIL-criteria aangepast. *Medische Oncologie* 2016; 3: 12-4.
20. EMA. Appendix 2 to the guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man: .The use of patient-reported outcome (PRO) measures in oncology studies. 2016.
21. Pickard AS, Neary MP and Cella D. Estimation of minimally important differences in EQ-5D utility and VAS scores in cancer. *Health Qual Life Outcomes* 2007; 5: 70.
22. EMA. EPAR assessment report variation Tecentriq (atezolizumab) (IMpower130). 2019.
23. EMA. EPAR assessment report variation Tecentriq (atezolizumab) (IMPower 150). 2019.
24. Hollen PJ, Gralla RJ, Kris MG, et al. Normative data and trends in quality of life from the Lung Cancer Symptom Scale (LCSS). *Support Care Cancer* 1999; 7: 140-8.
25. Paz-Ares L, Ciuleanu TE, Cobo M, et al. First-line nivolumab plus ipilimumab combined with two cycles of chemotherapy in patients with non-small-cell lung cancer (CheckMate 9LA): an international, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2021; 22: 198-211.
26. Gadgeel S, Rodríguez-Abreu D, Speranza G, et al. Updated Analysis From KEYNOTE-189: Pembrolizumab or Placebo Plus Pemetrexed and Platinum for Previously Untreated Metastatic Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol* 2020; 38: 1505-17.
27. Gandhi L, Rodríguez-Abreu D, Gadgeel S, et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy in Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2018; 378: 2078-92.
28. Paz-Ares L, Luft A, Vicente D, et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy for Squamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2018; 379: 2040-51.
29. Paz-Ares L, Vicente D, Tafreshi A, et al. A Randomized, Placebo-Controlled Trial of Pembrolizumab Plus Chemotherapy in Patients With Metastatic Squamous NSCLC: Protocol-Specified Final Analysis of KEYNOTE-407. *J Thorac Oncol* 2020; 15: 1657-69.
30. Socinski MA, Jotte RM, Cappuzzo F, et al. Atezolizumab for First-Line Treatment of Metastatic Nonsquamous NSCLC. *N Engl J Med* 2018; 378: 2288-301.
31. West H, McCleod M, Hussein M, et al. Atezolizumab in combination with carboplatin plus nab-paclitaxel chemotherapy compared with chemotherapy alone as first-line treatment for metastatic non-squamous non-small-cell lung cancer (IMpower130): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2019; 20: 924-37.
32. Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, et al. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Epidemiol* 1997; 50: 683-91.
33. Lumley T. Network meta-analysis for indirect treatment comparisons. *Stat Med* 2002; 21: 2313-24.
34. Squibb B-M. Addendum 01 to the Final Clinical Study Report for Study CA2099LA. A PHASE 3, RANDOMIZED STUDY OF NIVOLUMAB PLUS IPILIMUMAB IN COMBINATION WITH CHEMOTHERAPY VS CHEMOTHERAPY ALONE AS FIRST LINE THERAPY IN STAGE IV NON-SMALL CELL LUNG CANCER (NSCLC). Ongepubliceerd 2020.
35. Garassino MC, Gadgeel S, Esteban E, et al. Patient-reported outcomes following pembrolizumab or placebo plus pemetrexed and platinum in patients with previously untreated, metastatic, non-squamous non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-189): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2020; 21: 387-97.
36. Mazieres J, Kowalski D, Luft A, et al. Health-Related Quality of Life With Carboplatin-Paclitaxel or nab-Paclitaxel With or Without Pembrolizumab in

- Patients With Metastatic Squamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol* 2020; 38: 271-80.
37. Zinner RG, Obasaju CK, Spigel DR, et al. PRONOUNCE: randomized, open-label, phase III study of first-line pemetrexed + carboplatin followed by maintenance pemetrexed versus paclitaxel + carboplatin + bevacizumab followed by maintenance bevacizumab in patients with advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2015; 10: 134-42.
 38. Hellmann MD, Paz-Ares L, Bernabe Caro R, et al. Nivolumab plus Ipilimumab in Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2019; 381: 2020-31.
 39. EMA. Samenvatting van de productkenmerken (SmPC) pembrolizumab (Keytruda®). 2019.
 40. EMA. Samenvatting van de productkenmerken (SmPC) atezolizumab (Tecentriq®). 2021.
 41. EMA. EPAR assessment report variation Keytruda (pembrolizumab) (KEYNOTE-407). 2019.
 42. EMA. Keytruda: Procedural steps taken and scientific information after the authorisation. 2021.
 43. Reck M, Wehler T, Orlandi F, et al. Safety and Patient-Reported Outcomes of Atezolizumab Plus Chemotherapy With or Without Bevacizumab Versus Bevacizumab Plus Chemotherapy in Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol* 2020; 38: 2530-42.
 44. Jotte R, Cappuzzo F, Vynnychenko I, et al. Atezolizumab in Combination With Carboplatin and Nab-Paclitaxel in Advanced Squamous NSCLC (IMpower131): Results From a Randomized Phase III Trial. *J Thorac Oncol* 2020; 15: 1351-60.
 45. Nishio M, Saito H, Goto K, et al. IMpower132: Atezolizumab plus platinum-based chemotherapy vs chemotherapy for advanced NSCLC in Japanese patients. *Cancer Sci* 2021; 112: 1534-44.
 46. Reck M, Schenker M, Lee KH, et al. Nivolumab plus ipilimumab versus chemotherapy as first-line treatment in advanced non-small-cell lung cancer with high tumour mutational burden: patient-reported outcomes results from the randomised, open-label, phase III CheckMate 227 trial. *Eur J Cancer* 2019; 116: 137-47.
 47. Langer CJ, Gadgeel SM, Borghaei H, et al. Carboplatin and pemetrexed with or without pembrolizumab for advanced, non-squamous non-small-cell lung cancer: a randomised, phase 2 cohort of the open-label KEYNOTE-021 study. *Lancet Oncol* 2016; 17: 1497-508.
 48. Herbst RS, Giaccone G, de Marinis F, et al. Atezolizumab for First-Line Treatment of PD-L1-Selected Patients with NSCLC. *N Engl J Med* 2020; 383: 1328-39.
 49. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, et al. Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2016; 375: 1823-33.
 50. Mok TSK, Wu YL, Kudaba I, et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for previously untreated, PD-L1-expressing, locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-042): a randomised, open-label, controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2019; 393: 1819-30.
 51. EMA. European Public Assessment Report (EPAR) ipilimumab (Yervoy®) & nivolumab (Opdivo®). 2020.



Budgetimpactanalyse van ipilimumab +
nivolumab (Yervoy®+ Opdivo®) in
combinatie met 2 cycli platina-bevattende
chemotherapie voor de indicatie
eerstelijnsbehandeling van gemetastaseerd
NSCLC bij volwassenen zonder
sensibiliserende EGFR-mutatie of ALK-
translocatie

Voor initiële beoordeling in het kader van pakketbeheer
specialistische geneesmiddelen

Datum 30 november 2021
Status Definitief

Colofon

Zaaknummer	2021006071
Volgnummer	2021013585
Contactpersoon	mevr. dr. T.H.L. Tran, plv. secretaris LTran@zinl.nl
Auteur(s)	Dhr. A.H. Huisman
Afdeling Team	Sector Zorg, afdeling Pakket Oncologie
Fabrikant	Bristol-Myers Squibb BV

Inhoud

Colofon—1

1	Inleiding—5
1.1	Geregistreerde indicatie—5
1.2	Plaats in het behandelalgoritme—5
2	Uitgangspunten—7
2.1	Aantal patiënten—7
2.2	Substitutie—10
2.3	Kosten per patiënt per jaar—11
2.4	Aannames—16
3	Budgetimpactanalyse—17
3.1	Budgetimpact—17
4	Conclusie—19
5	Referenties—21

1 Inleiding

In het kader van de pakketbeoordeling van specialistische geneesmiddelen zal Zorginstituut Nederland advies uitbrengen over de verwachte kosten voor ipilimumab + nivolumab (Yervoy®+ Opdivo®) voor de behandeling van eerstelijnsbehandeling van gemetastaseerd niet-kleincellig longcarcinoom (NSCLC) bij volwassenen zonder sensibiliserende EGFR-mutatie of ALK-translocatie.

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

1.1 Geregistreerde indicatie

Ipilimumab + nivolumab (Yervoy®+ Opdivo®) is geregistreerd voor 'eerstelijnsbehandeling van gemetastaseerd NSCLC bij volwassenen zonder sensibiliserende EGFR mutatie of ALK-translocatie'. Deze behandeling is geregistreerd in combinatie met 2 cycli platina-bevattende chemotherapie (1)

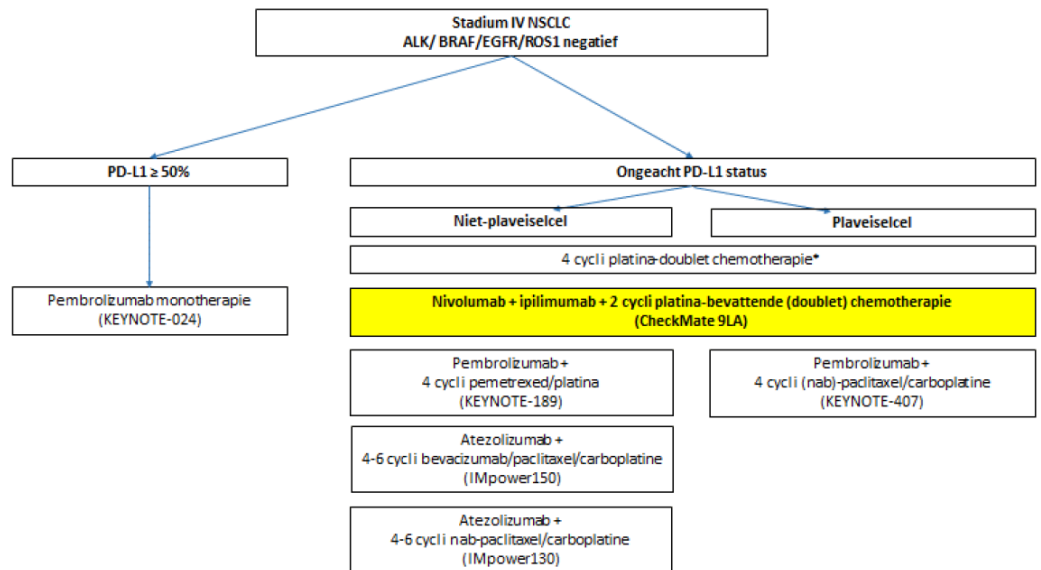
1.2 Plaats in het behandelalgoritme

In figuur 1 staat het huidige behandelingschema weergegeven op basis van de richtlijn van de European Society for Medical Oncology (ESMO). (2) De Nederlandse richtlijn uit 2020 en geeft het huidige behandelalgoritme van patiënten met gemetastaseerd NSCLC op eenzelfde wijze weer. (3) Een geraadpleegd klinisch expert heeft bevestigd dat het behandelalgoritme op basis van de ESMO richtlijn het momenteel in Nederland gebruikte behandelalgoritme behandelalgoritme is.

Voor zowel niet-plaveiselcel (NSQ) NSCLC als plaveiselcel (SQ) NSCLC is nivolumab + ipilimumab plus 2 cycli platina-bevattende chemotherapie (NIVO/IPI + chemo) een behandeloptie en past dus op dezelfde plaats in de behandelrichtlijn als pembrolizumab met 4 cycli platina-bevattende chemotherapie (PEMBRO/chemo).

Daarnaast valt nivolumab + ipilimumab plus 2 cycli platina bevattende chemotherapie ook op dezelfde plek in de behandeling als atezolizumab met 4-6 cycli platina-bevattende chemotherapie al dan niet in combinatie met bevacizumab voor patiënt met een niet-plaveiselcel carcinoom. In de Nederlandse praktijk wordt atezolizumab praktisch alleen in combinatie met bevacizumab en 4-6 cycli platina bevattende chemotherapie gebruikt (ATEZO/BEVA/chemo). Atezolizumab zonder bevacizumab wordt wel weergegeven in figuur 1 omdat deze behandelcombinatie wel in de richtlijn staat, maar wordt verder buiten beschouwing gelaten in de budgetimpactanalyse.

Dit behandelalgoritme afkomstig uit de ESMO-richtlijn is geldig voor patiënten zonder ALK/BRAF/EGFR/ROS1-mutatie, die met deze specifieke therapie worden behandeld. Daarnaast worden patiënten met een Programmed death-ligand 1 (PD-L1) expressie van $\geq 50\%$ behandeld met pembrolizumab monotherapie. (2, 4) De verwachting is dat dit zo blijft, waardoor deze patiënten niet relevant zijn voor deze budgetimpactanalyse.



Figuur 1: Behandelingschema volgens ESMO richtlijn eerstelijnsbehandeling voor patiënten met gemetastaseerd (stadium IV) NSCLC zonder bekende ALK, BRAF, EGFR of ROS1 tumormutaties. (2)

2 Uitgangspunten

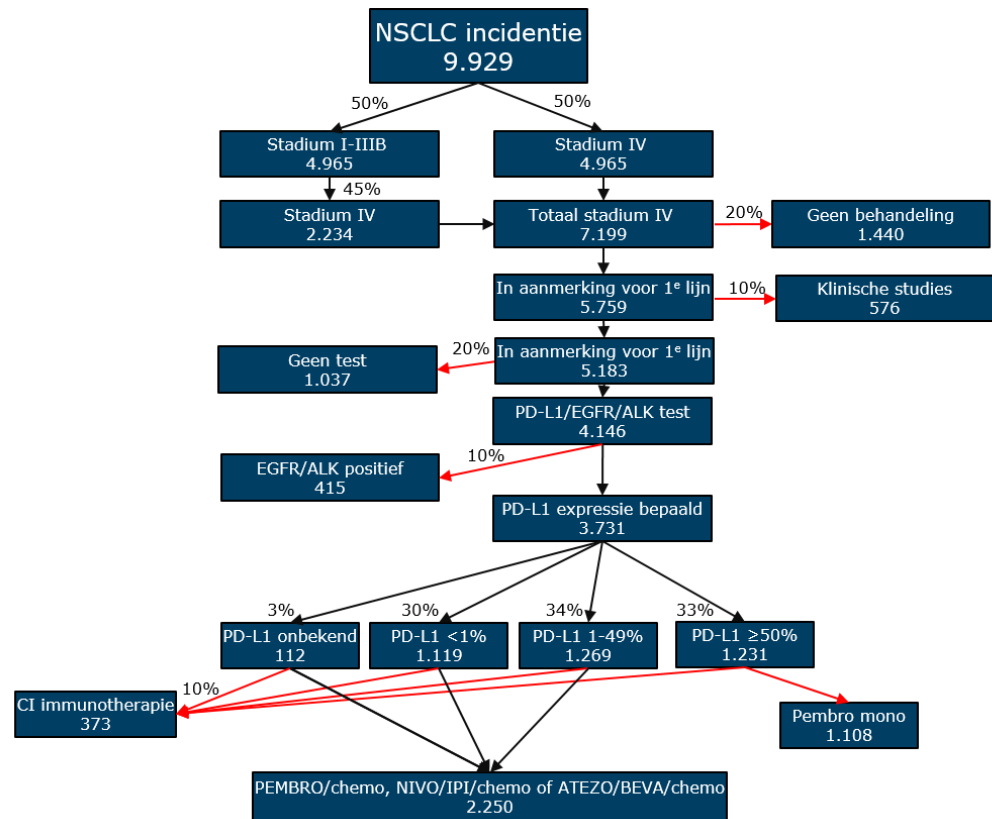
2.1 Aantal patiënten

Volgens de laatste cijfers van de Nederlandse Kankerregistratie (NKR) van het IKNL (Integraal Kankercentrum Nederland) werd in Nederland in 2019 bij 14.176 mensen longkanker gediagnosticeerd waarvan 9.929 mensen NSCLC hadden. Uit de voorlopige cijfers van 2020 blijkt dat in 2020 13.910 mensen met longkanker gediagnosticeerd zijn, waarvan 9.623 met NSCLC. (5) Dit aantal is de afgelopen jaren redelijk stabiel. Het Zorginstituut gaat er vanuit dat dit de komende jaren stabiel blijft.

Van deze patiënten heeft op het moment van diagnose 50% stadium IV (n=4.965). (6) Daarnaast ontwikkelt 40-50% (er wordt uitgegaan van 45%) in de loop der tijd metastasen op afstand waardoor ze onder stadium IV vallen (n= 2.234). (3, 7) In totaal is de NSCLC stadium IV incidentie dus gelijk aan 7.199 (4.965 + 2.234). In lijn met eerdere beoordelingen van gemetastaseerde NSCLC van het Zorginstituut wordt er van uitgegaan dat 20% van de patiënten afzien van behandeling onder andere omdat zij hier voor kiezen of niet fit genoeg zijn voor systemische behandeling (n= 1.440). (8) Het aantal patiënten wat gebruikt maakt van eerstelijns systemische therapie is dus gelijk aan 5.759 (7.199 – 1.440). Hiervan zal, in lijn met eerder beoordeling van het Zorginstituut, naar verwachting 10% participeren in een klinische studie (n= 576). (8) Hierdoor zullen naar verwachting 5.183 (5.759 – 576) patiënten gebruik maken van een eerstelijns behandeling vergoed door het basispakket van verzekerde zorg.

Klinische experts schatten dat hiernaast ongeveer 20% van de patiënten niet getest wordt voor PD-L1, een EGFR-mutatie of ALK-translocatie. Hierdoor komen deze patiënten (20% * 5.183 = n=1.037) niet in aanmerking voor therapie met ipilimumab in combinatie met nivolumab. Dit betekent dat er van de overgebleven 4.146 patiënten (5.183 – 1.037) nog eens 10% van de patiënten naar verwachting van de klinische experts positief zal testen voor een EGFR-mutatie of ALK-translocatie (n= 415). Deze patiënten worden met targeted therapieën behandeld. (3)

Van de 3.731 (4.146 – 415) patiënten die over zijn, zal naar verwachting 3% een onbekende PD-L1 status hebben (n=112), 30% een PD-L1 expressie <1% hebben (n= 1.120), 34% een PD-L1 expressie van 1-49% hebben (n=1.269) en 33% een PD-L1 expressie hebben van ≥50% (n=1.231). Deze percentages zijn bepaald op basis van ongepubliceerd marktonderzoek onder 20 longartsen. Van deze patiënten heeft naar verwachting van de geraadpleegd klinisch expert 10% een contra-indicatie voor immuuntherapie (n = 373). Daarnaast worden 1.108 patiënten (1.231 – (1.231*10%)) met een PD-L1 ≥50% behandeld met pembrolizumab monotherapieën, de verwachting is dat deze patiënten niet behandeld gaan worden met NIVO/IPI/chemo. Dit is, zoals hierboven beschreven 33% van de patiënten. Het aantal patiënten is schematisch weergegeven in figuur 2.



Figuur 2: potentieel aantal patiënten met stadium IV NSCLC naar PD-L1 status. CI= contra indicatie, PEMBRO/chemo = pembrolizumab in combinatie met chemotherapie (zowel NSQ als NQ NSCLC), ATEZO/BEVA/chemo= atezolizumab, bevacizumab in combinatie met chemotherapie, NIVO/IPI/chemo= nivolumab in combinatie met ipilimumab en 2 cycli chemotherapie, pembro mono= pembrolizumab monotherapie.

De overige patiënten worden, zoals weergegeven in figuur 1, afhankelijk van of het plaveisel of non-plaveisel NSCLC betreft, behandeld met pembrolizumab in combinatie met chemotherapie of atezolizumab met bevacizumab en chemotherapie. Van deze patiënten zal een deel in de toekomst behandeld worden met ipilimumab, nivolumab in combinatie met 2 cycli platina-bevattende chemotherapie. Naar verwachting worden ook in de toekomst geen patiënten met een PD-L1-status $\geq 50\%$ behandeld met NIVO/IPI/chemo. Deze patiënten worden behandeld met pembrolizumab monotherapie of bij een contra-indicatie voor immunotherapie chemotherapie (n = 1.231). Het Zorginstituut heeft input van klinische experts gebruikt in deze aannames.

Het Zorginstituut is niet zeker over het verwachte percentage marktpenetratie. Het is onder andere onduidelijk of alle ziekenhuizen gebruik kunnen maken van NIVO/IPI/chemo of dat alleen gespecialiseerde centra hier toegang tot krijgen. Daarnaast hebben ziekenhuizen mogelijk prijsafspraken over pembrolizumab en/of ipilimumab/nivolomab gemaakt waardoor voorkeuren voor deze geneesmiddelen kunnen wisselen per ziekenhuis. Omdat er meer ervaring is met pembrolizumab verwacht het Zorginstituut niet dat de markt zich gelijk zal gaan verdelen tussen NIVO/IPI/chemo en PEMBRO/chemo zoals mogelijk verwacht kan worden op basis van gelijke therapeutische waarde. Volgens een schatting van klinische experts zal er een marktpenetratie optreden van ongeveer 35% als er wordt uitgegaan van behandeling in de volledige groep waarvoor het Zorginstituut gelijke therapeutische

waarde heeft vastgesteld. Klinische experts schatten een marktpenetratie van 15% wanneer bij de plaatsbepaling er voor wordt gekozen om NIVO/IPI/chemo voornamelijk toe te passen bij patiënten met een PD-L1-expressie <1%. Op dit moment is nog niet duidelijk is wat de uiteindelijke plaatsbepaling wordt van NIVO/IPI/chemo. Het Zorginstituut werkt om deze redenen met twee scenario's, in het eerste scenario is de marktpenetratie 35% in jaar 3 na opname in het pakket, in het tweede scenario is dit 15%. Het Zorginstituut verwacht dat deze marktpenetratie geleidelijk oploopt tot jaar 3 na opname in het pakket.

Volgens een geraadpleegd klinisch expert heeft ongeveer 10-15% van de patiënten een contra-indicatie voor immunotherapie. Het Zorginstituut gaat uit van 10%. Hierdoor wordt dus 90% van de patiënten behandeld met immunotherapie (in combinatie met chemotherapie). Uitgaande van deze berekening komen 2.250 $((3.731 - 1.231) * 90\%)$ patiënten potentieel in aanmerking voor NIVO/IPI/chemo. Dit een paar procent meer dan interne data betreffende het aantal patiënten waarvoor een declaratie in 2020 is ingediend voor een behandeling van gemetastaseerde NSCLC met PEMBRO/chemo (voor zowel NSQ als SQ NSCLC) en ATEZO/BEVA/chemo (voor NSQ NSCLC). Deze declaratiedata is nog niet compleet, om deze reden is uitgegaan van het geschatte aantal patiënten (2.250). Omdat de behandeling van NIVO/IPI/chemo langer dan een half jaar duurt en patiënten gemiddeld halverwege het jaar instromen is zijn er vanaf jaar 2 meer patiënten die NIVO/IPI/chemo gebruiken dan alleen de incidentie patiënten. Het totaal aantal patiënten wat in behandeling is met NIVO/IPI/chemo is aan de tabel toegevoegd.

Het Zorginstituut verwacht geen (toegenomen) off-label gebruik wanneer NIVO/IPI/chemo vergoed zal worden.

Tabel 1: Geschatte aantal patiënten met eerstelijnsbehandeling van gemetastaseerd NSCLC bij volwassenen zonder sensibiliserende EGFR mutatie of ALK-translocatie die jaarlijks in aanmerking komt voor behandeling met ipilimumab + nivolumab - scenario 1

	2022	2023	2024
NSCLC stadium IV	7.199	7.199	7.199
Verzekerde 1 ^e lijns behandeling	5.183	5.183	5.183
Getest op PD-L1/EGFR/ALK	4.146	4.146	4.146
PD-L1-expressie bepaald	3.731	3.731	3.731
Geen contra indicatie voor immunotherapie	3.358	3.358	3.358
In aanmerking voor PEMBRO/chemo, NIVO/IPI/chemo of ATEZO/BEVA/chemo	2.250	2.250	2.250
Marktpenetratie NIVO/IPI/chemo	11,7%	23,3%	35%
Totale aantal patiënten dat jaarlijks voor ipilimumab + nivolumab in aanmerking komt	263	525	788
Totaal aantal patiënten in behandeling met ipilimumab + nivolumab.	263	787	1.313

Tabel 2: Geschatte aantal patiënten met eerstelijnsbehandeling van gemetastaseerd NSCLC bij volwassenen zonder sensibiliserende EGFR mutatie of ALK-translocatie dat jaarlijks in aanmerking komt voor behandeling met ipilimumab + nivolumab - scenario 2

	2022	2023	2024
NSCLC stadium IV	7.199	7.199	7.199
Verzekerde 1 ^e lijns behandeling	5.183	5.183	5.183
Getest op PD-L1/EGFR/ALK	4.146	4.146	4.146
PD-L1-expressie bepaald	3.732	3.732	3.732
Geen contra indicatie voor immunotherapie	3.358	3.358	3.358
In aanmerking voor PEMBRO/chemo, NIVO/IPI/chemo of ATEZO/bEVA/chemo	2.250	2.250	2.250
Marktpenetratie NIVO/IPI/chemo	5,0%	10,0%	15%
Totale aantal patiënten dat jaarlijks voor ipilimumab + nivolumab in aanmerking komt	112	225	338
Totaal aantal patiënten in behandel met ipilimumab + nivolumab.	112	337	563

2.2 Substitutie

Zoals onder *plaats in het behandelalgoritme* is weergegeven, worden patiënten op dit moment behandeld met pembrolizumab in combinatie met chemotherapie of atezolizumab in combinatie met chemotherapie al dan niet met bevacizumab. Hierbij wordt onderscheid gemaakt tussen plaveisel NSCLC (SQ NSCLC) en nonplaveisel NSCLC (NSQ NSCLC). Van de Nederlandse patiënten heeft 23% SQ NSCLC en 77% NSQ NSCLC. (9) Patiënten met gemetastaseerd NSQ NSCLC worden behandel met (2):

- Pembrolizumab plus 4 cycli pemetrexed/platina
- Of atezolizumab plus 4-6 cycli bevacizumab/paclitaxel/carboplatine
- Of atezolizumab plus 4-6 cycli nab-paclitaxel/carboplatine

Ondanks haar plek in ESMO richtlijnen wordt de laatste optie, waarbij atezolizumab gecombineerd wordt met nab-paclitaxel/carboplatine echter niet in de Nederlandse praktijk toegepast volgens de geraadpleegde klinische expert en wordt om deze reden verder buiten beschouwing gelaten. De (onvolledige) declaratiedata tot en met 2020 bevestigen dit beeld. Uit deze data komt ook naar voren dat atezolizumab plus 4-6 cycli bevacizumab/paclitaxel/carboplatine een marktaandeel van 4,4% binnen NSQ NSCLC heeft, wat neerkomt op 3,3% voor NSQ en SQ NSCLC gecombineerd.

Patiënten met gemetastaseerd SQ NSCLC worden behandel met (2):

- Pembrolizumab plus 4 cycli (nab)-paclitaxel/carboplatine

In deze budgetimpactanalyse wordt er vanuit gegaan dat NIVO/IPI/chemo alle behandeling van zowel SQ als NSQ NSCLC gelijkmatig substitueert. Hierdoor wordt in scenario 1, in jaar 3 na opname in het pakket, de marktverdeling als volgt:

- Pembrolizumab plus 4 cycli pemetrexed/platina (NSQ) – 48,9%
- Pembrolizumab plus 4 cycli (nab)-paclitaxel/carboplatine (SQ) – 14,6%
- Atezolizumab plus 4-6 cycli bevacizumab/paclitaxel/carboplatine (NSQ) – 1,5%
- NIVO/IPI/chemo – 35,0%

In scenario 2 is dit:

- Pembrolizumab plus 4 cycli pemetrexed/platina (NSQ) – 63,6%
- Pembrolizumab plus 4 cycli (nab)-paclitaxel/carboplatine (SQ) – 19,0%
- Atezolizumab plus 4-6 cycli bevacizumab/paclitaxel/carboplatine (NSQ) – 2,4%
- NIVO/IPI/chemo – 15%

2.3 Kosten per patiënt per jaar

De geneesmiddelenkosten op basis van de apotheekinkoopprijs (AIP) van alle behandelingen zijn in tabel 3 weergegeven.

Tabel 3: Kosten componenten behandelingen gemetastaseerd NCLC

Component	Prijs (AIP)
Nivolumab 10 mg/ml flacon, 4 ml (40 mg)	€ 405,03
Nivolumab 10 mg/ml flacon, 10 ml (100 mg)	€ 1.012,56
Nivolumab 10 mg/ml flacon, 24 ml (240 mg)	€ 2.430,15
Ipilimumab 5 mg/ml flacon, 10 ml (50 mg)	€ 3.268,50
Ipilimumab 5 mg/ml flacon, 40 ml (200 mg)	€ 13.074,00
Pembrolizumab 100 mg	€ 2.624,38
Atezolizumab 1200 mg	€ 4.145,00
Pemetrexed 500 mg	€ 1.037,08
Pemetrexed 100 mg	€ 248,41
Cisplatine 10 mg	€ 4,14
Cisplatine 25 mg	€ 10,40
Cisplatine 100 mg	€ 41,67
Carboplatine 10 mg/ml flacon, 5 ml	€ 15,30
Carboplatine 10 mg/ml flacon, 15 ml	€ 45,90
Carboplatine 10 mg/ml flacon, 45 ml	€ 137,72
Carboplatine 10 mg/ml flacon, 60 ml	€ 183,63
Paclitaxel 6 mg/ml flacon, 5 ml	€ 60,57
Paclitaxel 6 mg/ml flacon, 16,7 ml	€ 202,33
Paclitaxel 6 mg/ml flacon, 25 ml	€ 302,89
Paclitaxel 6 mg/ml flacon, 50 ml	€ 605,78
Paclitaxel 6 mg/ml flacon, 100 ml	€ 1.211,56
Bevacizumab 25 mg/ml flacon, 4 ml	€ 261,65
Bevacizumab 25 mg/ml flacon, 16 ml	€ 1.046,61

Behandelschema NIVO/IPI/chemo (1)

De aanbevolen dosering is 360 mg nivolumab iedere 3 weken intraveneus toegediend gedurende 30 minuten in combinatie met 1 mg/kg ipilimumab iedere 6 weken intraveneus toegediend gedurende 30 minuten en platina-bevattende chemotherapie iedere 3 weken toegediend. Na afronden van 2 cycli chemotherapie wordt de behandeling voortgezet met 360 mg nivolumab iedere 3 weken intraveneus toegediend in combinatie met 1 mg/kg ipilimumab iedere 6 weken. Het wordt aanbevolen om de behandeling voort te blijven zetten tot progressie van de ziekte, onacceptabele toxiciteit of tot 24 maanden bij patiënten zonder ziekteprogressie.

In de CheckMate 9LA studie werd chemotherapie binnen de nivolumab, ipilimumab en 2 cycli platina-bevattende chemotherapie arm op de volgende manier gedoseerd:

- Patiënten met NSQ NSCLC kregen als chemotherapie cisplatine (21% van de patiënten) 75 mg/m² of carboplatine (47% van de patiënten) (area under the concentration–time curve (AUC) 5 of 6 mg/ml/min) plus pemetrexed 500 mg/m² elke 3 weken.
- Patiënten met SQ NSCLC ontvingen carboplatine (AUC 6 mg/ml/min) plus paclitaxel 200 mg/m² elke 3 weken (32% van de patiënten).

Behandelschema pembrolizumab plus 4 cycli pemetrexed/platina bij NSQ NSCLC (10)

De aanbevolen dosis van pembrolizumab als onderdeel van combinatietherapie is 200 mg elke 3 weken, toegediend via intraveneuze infusie gedurende 30 minuten. Patiënten dienen met pembrolizumab te worden behandeld tot ziekteprogressie of onaanvaardbare toxiciteit optreedt. Pembrolizumab 200 mg werd met pemetrexed 500 mg/m² en naar keuze van de onderzoeker cisplatine (27% van de patiënten) 75 mg/m² of carboplatine (73% van de patiënten) AUC 5 mg/ml/min elke 3 weken intraveneus toegediend gedurende 4 cycli gevolgd door pembrolizumab 200 mg en pemetrexed 500 mg/m² elke 3 weken intraveneus toegediend. 77% van de patiënten kreeg een onderhoudsbehandeling met pemetrexed. In de studie werd behandeling met pembrolizumab voortgezet tot door RECIST 1.1 vastgestelde ziekteprogressie zoals bepaald door de onderzoeker, onaanvaardbare toxiciteit of tot maximaal 24 maanden.

Behandelschema pembrolizumab plus 4 cycli (nab-)paclitaxel/carboplatine bij SQ NSCLC (10)

De bovengenoemde aanbevolen dosis van pembrolizumab als onderdeel van combinatietherapie geldt ook bij deze indicatie. Pembrolizumab 200 mg werd toegediend in combinatie met carboplatine AUC 6 mg/ml/min op dag 1 van elke 21-daagse behandelcyclus gedurende 4 cycli, en paclitaxel (61% van de patiënten) 200 mg/m² op dag 1 van elke 21-daagse behandelcyclus gedurende 4 cycli of nab-paclitaxel (39% van de patiënten) 100 mg/m² op dag 1, 8 en 15 van elke 21-daagse behandelcyclus gedurende 4 cycli, gevolgd door pembrolizumab 200 mg elke 3 weken. Behandeling met pembrolizumab werd voortgezet tot door RECIST 1.1 vastgestelde ziekteprogressie zoals bepaald door geblindeerde onafhankelijke centrale review (BICR), onaanvaardbare toxiciteit, of tot maximaal 24 maanden.

Behandelschema atezolizumab plus 4-6 cycli bevacizumab/paclitaxel/carboplatine bij NSQ NSCLC (11)

Tijdens de inductiefase is de aanbevolen dosering van atezolizumab 1200 mg toegediend via intraveneuze infusie, gevolgd door bevacizumab, paclitaxel en daarna carboplatine elke 3 weken gedurende 4 tot 6 cycli. De inductiefase wordt gevolgd door een onderhoudsfase zonder chemotherapie, waarin 1200 mg atezolizumab, gevolgd door bevacizumab, wordt toegediend via intraveneuze infusie elke 3 weken. Atezolizumab 1200 mg werd toegediend in combinatie met bevacizumab (15 mg/kg) plus paclitaxel 200 mg/m² plus carboplatine (AUC 6 mg/ml/min) elke 3 weken tot voltooiing van 4 of 6 cycli, óf progressie van ziekte, óf onacceptabele toxiciteit, wat het eerst optrad, gevolgd door atezolizumab en bevacizumab onderhoudstherapie.

Behandelduur

De gemiddelde behandelduur uit de klinische studies van de verschillende therapieën loopt uiteen tussen de geneesmiddelen. De gemiddelde behandelduur van NIVO/IPI/chemo was 7,9 maanden bij een mediane follow-up van 13,2 maanden. (12) Voor pembrolizumab plus 4 cycli pemetrexed/platina was dit 9,8 maanden bij een follow-up van 23,1 maanden. (13). Voor pembrolizumab plus 4 cycli (nab)paclitaxel/carboplatine was dit 6,3 maanden bij een mediane follow-up van 7,8 maanden (14). Voor atezolizumab plus 4-6 cycli bevacizumab/paclitaxel/carboplatine was alleen de mediane behandelduur beschikbaar, welke na een mediane follow-up van 15,4 maanden 8,2 maanden was. (15)

De behandelduur is afhankelijk van de tijd tot ziekteprogressie of onacceptabele toxiciteit. De tijd tot ziekteprogressie is afhankelijk van het geneesmiddel maar ook van de exacte populatie die onderzocht is in de studies en de follow-up duur van de studies. Een klinisch expert heeft aangegeven dat de lengte van follow-up de meest waarschijnlijke verklaring voor het verschil in de duur van behandeling is. Uitgaande van therapeutisch gelijke waarde neemt het Zorginstituut aan dat de gemiddelde behandelduur van alle geneesmiddelen gelijk is aan de behandelduur van de KEYNOTE-189 studie, welke de langste follow-up heeft van alle registratiestudies. Ongeacht het geneesmiddel zullen patiënten dus gemiddeld 9,8 maanden behandeld worden in deze budgetimpactanalyse. De 'gecorrigeerde' langere behandelduur geldt alleen voor de onderhoudsbehandeling met immunotherapie of pemetrexed en niet voor de cycli chemotherapie.

Geneesmiddel kosten per patiënt

Voor alle onderzochte behandelingen zijn de berekeningen van geneesmiddelkosten per patiënt gemaakt op basis van de kosten per toediening en de gemiddelde behandelduur (indien bekend). Voor alle berekeningen wordt er uitgegaan van het gebruik van de gehele flacon, dus inclusief spillage.

Voor nivolumab, pembrolizumab en atezolizumab wordt er een vaste dosering aanbevolen hetgeen de berekening van de kosten per toediening eenvoudig maakt. Voor ipilimumab en bevacizumab gelden er aanbevolen doseringen die van het lichaamsgewicht afhankelijk zijn. Om de berekening van de kosten per toediening van ipilimumab en bevacizumab te faciliteren worden patiëntkarakteristieken (inclusief gewicht, percentage man/vrouw, lichaamsoppervlak, leeftijd en baseline creatinine niveau) toegepast gebaseerd op de CheckMate 9LA studie. In deze studie was het percentage vrouwen 29,9% en het gemiddelde lichaamsgewicht was 72,33 kg (i.e. 75,43 kg bij mannen en 65,06 kg bij vrouwen). (12)

Deze gegevens zijn vergelijkbaar met de schattingen van het gewicht bij Nederlandse patiënten met NSCLC die in het durvalumab pakketadvies gehanteerd zijn. Daar wordt gerapporteerd dat zich bij patiënten met NSCLC naar verwachting enige mate van gewichtsverlies (9,7%) heeft voorgedaan, waardoor het gemiddelde gewicht voor mannen en vrouwen in de algemene Nederlandse populatie (84,9 kg bij mannen en 71,2 kg bij vrouwen) uitkomt op respectievelijk 76,7 kg en 64,3 kg. (16, 17)

In de CheckMate 9LA studie was het gemiddelde lichaamsoppervlak 1,844 m². Het baseline creatinine niveau bij mannen en vrouwen was respectievelijk 76,57 µmol/L en 63,16 µmol/L. (12) Deze waarden worden gebruikt om de benodigde hoeveelheden en daaraan gerelateerde kosten van diverse chemotherapie behandelingen per toediening te bepalen.

Ten slotte is het belangrijk om op te merken dat in de gevallen waar binnen de registratiestudies de behandelartsen tussen verschillende chemotherapie behandelregimes mochten kiezen er voor de berekening van de totale geneesmiddelkosten per kuur chemotherapie rekening gehouden wordt met de verdeling van patiënten tussen de verschillende chemotherapie behandelregimes. Dit geldt voor de CheckMate 9LA studie (12), de KEYNOTE-189 studie (13) en KEYNOTE-407 studie (14). Deze percentages zijn bij elk behandelingschema hierboven ook genoemd.

Er wordt vanuit gegaan dat patiënten gemiddeld halverwege het jaar instromen. In tabel 3, 4, 5 en 6 staan de kosten per patiënt per behandeling.

Tabel 3: Kosten per patiënt voor toepassing van ipilimumab + nivolumab met 2 cycli platina-bevattende chemotherapie

	Nivolumab	Ipilimumab	Cisplatin	Carboplati n	Paclitaxel	Pemetrexe d
Dosering per toediening	360 mg	1 mg/kg	75 mg/m ²	AUC 5 of 6	200 mg/m ²	500 mg/m ²
Interval tussen toedieningen	Q 3W	Q 6W	Q 3W (max 2 cycli)	Q 3W (max 2 cycli)	Q 3W (max 2 cycli)	Q 3W (max 2 cycli)
Benodigde hoeveelheid per toediening (mg)	360		138	685	369	922
Man 75,43 kg		€ 6.537				
Vrouw 65,06 kg		€ 6.537				
Gewogen gemiddelde totale kosten per toediening	€ 3.645	€ 6.537	€ 58	€ 214	€ 808	€ 2.074
Behandelduur: gemiddelde aantal toedieningen	14,5	7,4	1,9	1,9	1,9	1,9
Behandelduur in maanden	9,8	9,8				
Totale kosten						
Totale geneesmiddelkosten per patiënt - immunotherapie component (nivolumab)						€ 52.907
Totale geneesmiddelkosten per patiënt - immunotherapie component (ipilimumab)						€ 48.655
Totale geneesmiddelkosten per patiënt - chemo						€ 3.514
Totale geneesmiddelkosten per patiënt						€ 105.076
Kosten per maand jaar 1 (6 maanden)						€ 10.949
Kosten per maand jaar 2 (3,8 maanden)						€ 10.363
Totale kosten - jaar 1 (6 maanden)					€ 65.695	
Totale kosten- jaar 2 (3,8 maanden)					€ 39.381	
Totale geneesmiddelkosten per patiënt						€ 105.076

Tabel 4: Kosten per patiënt voor toepassing van pembrolizumab plus 4 cycli pemetrexed/platina bij NSQ NSCLC

	Pembrolizumab	Cisplatin	Carboplatin	Pemetrexed
Dosering per toediening	200 mg	75 mg/m ²	AUC 5	500 mg/m ²
Interval tussen toedieningen	Q 3W	Q 3W (max 4 cycli)	Q 3W (max 4 cycli)	Q 3W
Benodigde hoeveelheid per toediening (mg)	200	138	571	922
Gewogen gemiddelde totale kosten per toediening	€ 5.249	€ 58	€ 184	€ 2.074
Behandelduur: gemiddelde aantal toedieningen	13,8	3,6	3,6	11,69
Behandelduur in maanden				9,8
Totale kosten				
Totale geneesmiddelkosten per patiënt - immunotherapie component (pembrolizumab)				€ 72.203
Totale geneesmiddelkosten per patiënt - chemo				€ 20.873
Totale geneesmiddelkosten per patiënt				€ 93.077
Kosten per maand jaar 1 (6 maanden)				€ 9.621
Kosten per maand jaar 2 (3,8 maanden)				€ 9.303
Totale kosten - jaar 1 (6 maanden)				€ 57.725
Totale kosten- jaar 2 (3,8 maanden)				€ 35.352
Totale geneesmiddelkosten per patiënt				€ 93.077

Tabel 5: Kosten per patiënt voor toepassing van pembrolizumab plus 4 cycli (nab-)paclitaxel/carboplatine bij SQ NSCLC

	Pembrolizumab	Carboplatin	Paclitaxel	Nab-Paclitaxel
Dosering per toediening	200 mg	AUC 6	200 mg/m ²	100 mg/m ²
Interval tussen toedieningen	Q 3W	Q 3W (max 4 cycli)	Q 3W (max 4 cycli)	Q 3W (max 4 cycli)
Benodigde hoeveelheid per toediening (mg)	200	685	369	184
Gewogen gemiddelde totale kosten per toediening	€ 5.249	€ 214	€ 808	€ 529
Behandelduur: gemiddelde aantal toedieningen	13,8	3,6	3,6	9,0
Behandelduur in maanden	9,8	9,8		
Totale kosten				
Totale geneesmiddelkosten per patiënt - immunotherapie component (pembrolizumab)				€ 72.203
Totale geneesmiddelkosten per patiënt - chemo				€ 3.135
Totale geneesmiddelkosten per patiënt				€ 75.339
Kosten per maand jaar 1 (6 maanden)				€ 7.890
Kosten per maand jaar 2 (3,8 maanden)				€ 7.368
Totale kosten - jaar 1 (6 maanden)				€ 47.342
Totale kosten- jaar 2 (3,8 maanden)				€ 27.997
Totale geneesmiddelkosten per patiënt				€ 75.339

Tabel 6: Kosten per patiënt voor toepassing van atezolizumab plus 4-6 cycli bevacizumab/paclitaxel/carboplatine bij NSQ NSCLC

	Atezolizumab	Bevacizumab	Carboplatin	Paclitaxel
Dosering per toediening	1200 mg	15 mg/kg	AUC 6	200 mg/m ²
Interval tussen toedieningen	Q 3W	Q 3W	Q 3W (4-6 cycli)	Q 3W (4-6 cycli)
Benodigde hoeveelheid per toediening (mg)	1200		685	368,8
Man 75,43 kg		€ 3.140		
Vrouw 65,06 kg		€ 2.617		
Gewogen gemiddelde totale kosten per toediening	€ 4.145	€ 2.983	€ 214	€ 808
Behandelduur: gemiddelde aantal toedieningen	14,3	11,95	3,2	3,2
Behandelduur in maanden				9,8
Totale kosten				
Totale geneesmiddelenkosten per patiënt - immunotherapie component (atezolizumab)				€ 59.274
Totale geneesmiddelenkosten per patiënt - immunotherapie component (bevacizumab)				€ 35.651
Totale geneesmiddelenkosten per patiënt - chemo				€ 3.249
Totale geneesmiddelenkosten per patiënt				€ 98.173
Kosten per maand jaar 1 (6 maanden)				€ 10.899
Kosten per maand jaar 2 (3,8 maanden)				€ 8.626
Totale kosten - jaar 1 (6 maanden)				€ 65.394
Totale kosten- jaar 2 (3,8 maanden)				€ 32.779
Totale geneesmiddelenkosten per patiënt				€ 98.173

2.4 Aannames

De berekeningen zijn gebaseerd op de volgende aannames:

- De incidentie van NSCLC blijft de komende jaren gelijk.
- De patiënten aantallen zijn geschat volgens de aannames in het hoofdstuk *aantal patiënten*
- Geen prevalentie patiënten stappen over naar NIVO/IPI/chemo
- De behandelduur van alle therapieën is vergelijkbaar met die van pembrolizumab combinatie bij NSQ NSCLC.
- De marktpenetratie van NIVO/IPI/chemo is 35% in jaar 3 na opname in het basispakket in scenario 1, in scenario 2 is dit 15%.
- Er wordt uitgegaan van het hele flacon, inclusief spillage.
- Patiënten stromen halverwege het jaar in.
- Therapietrouw is 100%.

3 Budgetimpactanalyse

3.1 Budgetimpact

In Tabel 7 en 8 staat een overzicht van de totale budgetimpact wanneer ipilimumab + nivolumab in combinatie met 2 cycli platina-bevattende chemotherapie aan het bestaande behandelingsarsenaal wordt toegevoegd bij de indicatie eerstelijnsbehandeling van gemetastaseerd NSCLC bij volwassenen zonder sensibiliserende EGFR-mutatie of ALK-translocatie.

In de tabellen zijn alleen de geneesmiddelkosten meegenomen, mogelijke extra kosten of besparingen ten laste van het bredere gezondheidsbudget zijn hierbij buiten beschouwing gelaten. Omdat voor nivolumab en al haar huidige en toekomstige indicaties een financieel arrangement is afgesproken zijn de afzonderlijke kosten van ipilimumab ook in de tabellen weergegeven.

Tabel 7: Raming van de totale kosten van de toevoeging van ipilimumab + nivolumab in combinatie met 2 cycli chemotherapie aan het behandelarsenaal voor eerstelijnsbehandeling van gemetastaseerd NSCLC bij volwassenen zonder sensibiliserende EGFR-mutatie of ALK-translocatie – scenario 1

Jaar	Markt-penetratie	Aantal patiënten	Totale kosten/jaar ipilimumab + nivolumab	Totale kosten/jaar ipilimumab	Besparingen door substitutie Totale kosten/jaar Te substitueren behandeling*	Totale kosten/jaar inclusief substitutie
1 ^a	11,7%	262	€ 17.212.011	€ 7.804.682	€ 14.648.381	€ 2.563.631
1 ^b	-	-	-	-	-	-
1		262	€ 17.212.011	€ 7.804.682	€ 14.648.381	€ 2.563.631
2 ^a	11,7%	262	€ 10.317.857	€ 4.942.965	€ 8.847.891	€ 1.469.966
2 ^b	23,3%	525	€ 34.491.250	€ 15.639.847	€ 29.196.286	€ 5.294.964
2		787	€ 44.809.108	€ 20.582.812	€ 38.044.177	€ 6.764.930
3 ^a	23,3%	525	€ 20.676.015	€ 9.905.236	€ 17.619.738	€ 3.056.277
3 ^b	35,0%	788	€ 51.736.875	€ 23.459.770	€ 43.828.370	€ 7.908.505
3		1.313	€ 72.412.890	€ 33.365.007	€ 61.448.108	€ 10.964.782

* Pembrolizumab plus 4 cycli pemetrexed/platina (NSQ), pembrolizumab plus 4 cycli (nab)-paclitaxel/carboplatine (SQ) of Atezolizumab plus 4-6 cycli bevacizumab/paclitaxel/carboplatine (NSQ).

^a: Jaar 1/2/3a geeft de patiënten weer die de handeling dat jaar afmaken, deze patiënten worden 3,8 maanden behandeld in dat jaar. ^b: Jaar 1/2/3b weergeeft de patiënten die in dat jaar starten met de behandeling weer, deze patiënten worden 6 maanden behandeld in dat jaar.

Tabel 8: Raming van de totale kosten van de toevoeging van ipilimumab + nivolumab in combinatie met 2 cycli chemotherapie aan het behandelarsenaal voor eerstelijnsbehandeling van gemetastaseerd NSCLC bij volwassenen zonder sensibiliserende EGFR-mutatie of ALK-translocatie – scenario 2

Jaar	Markt-penetratie	Aantal patiënten	Totale kosten/jaar ipilimumab + nivolumab	Totale kosten/jaar ipilimumab	Besparingen door substitutie	Totale kosten/jaar inclusief substitutie
1 ^a	6,7%	112	€ 7.357.806	€ 3.336.352	€ 6.228.588	€ 1.129.218
1 ^b	-	-	-	-	-	-
1		112	€ 7.357.806	€ 3.336.352	€ 6.228.588	€ 1.129.218
2 ^a	6,7%	112	€ 4.410.687	€ 2.113.023	€ 3.767.857	€ 642.830
2 ^b	13,3%	225	€ 14.781.964	€ 6.702.792	€ 12.480.167	€ 2.301.797
2		337	€ 19.192.651	€ 8.815.815	€ 16.248.024	€ 2.944.628
3 ^a	13,3%	225	€ 8.861.149	€ 4.245.101	€ 7.531.141	€ 1.330.008
3 ^b	20%	338	€ 22.172.946	€ 10.054.187	€ 18.799.891	€ 3.373.055
3		563	€ 31.034.096	€ 14.299.289	€ 26.331.032	€ 4.703.063

* Pembrolizumab plus 4 cycli pemetrexed/platina (NSQ), pembrolizumab plus 4 cycli (nab)-paclitaxel/carboplatine (SQ) of Atezolizumab plus 4-6 cycli bevacizumab/paclitaxel/carboplatine (NSQ).

^a: Jaar 1/2/3a geeft de patiënten weer die de handeling dat jaar a maken, deze patiënten worden 3,8 maanden behandeld in dat jaar. ^b: Jaar 1/2/3b weergeeft de patiënten die in dat jaar starten met de behandeling weer, deze patiënten worden 6 maanden behandeld in dat jaar.

4 Conclusie

Toepassing van ipilimumab + nivolumab (Yervoy®+ Opdivo®) in combinatie met 2 cycli platina-bevattende chemotherapie bij de behandeling eerstelijnsbehandeling van gemetastaseerd NSCLC bij volwassenen zonder sensibiliserende EGFR-mutatie of ALK-translocatie zal gepaard gaan met kosten die geraamd worden op €4,7 tot €11,0 miljoen in het derde jaar na opname in het pakket, afhankelijk van de marktpenetratie (15%-35% in jaar 3 na opname in het pakket).

Hiervan komt een deel van de kosten voort uit het gebruik van nivolumab, waarvoor reeds voor alle huidige en toekomstige indicaties een financieel arrangement is afgesloten. Daarnaast is ook voor pembrolizumab en atezolizumab voor gemetastaseerd NSCLC een financieel arrangement afgesloten, waardoor voor alle behandelingen de daadwerkelijk prijs lager ligt dan de gehanteerde lijstprijs. Het effect hiervan op de budgetimpactanalyse is onduidelijk omdat al deze arrangementen confidentieel zijn.

In deze budgetimpactanalyse is voornamelijk onzekerheid over de marktpenetratie, hierom is gekozen voor twee scenario's, waaruit de range van de budgetimpact voortkomt.

De inhoudelijke bespreking is afgerond in de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) vergadering van 31 mei 2021.

5 Referenties

1. EPAR nivolumab, ipilimumab en 2 cycli platina-bevattende chemotherapie, indicatie eerstelijnsbehandeling van gemetastaseerd NSCLC. EMA/CHMP/603938/2020. 17 September 2020.
2. Planchard D PS, Kerr K, et al., ESMO Guidelines Committee. Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Updated version published 15 September 2020 by the ESMO Guidelines Committee.
3. NVALT. richtlijn niet kleincellig longcarcinoom - Eerstelijnsbehandeling met immunotherapie bij NSCLC. 2020.
4. NVALT-advies voor immunotherapie bij NSCLC. Med Oncol 2017;19(3): 43.
5. Nederlandse Kankerregistratie (NKR) I. Prevalentie | Luchtwegen / Long / Niet-kleincellig longcarcinoom. [Beschikbaar via: https://iknl.nl/nkr-cijfers?fs%7Cepidemiologie_id=506&fs%7Ctumor_id=1%2C202&fs%7Cregio_id=530&fs%7Cperiode_id=545%2C546%2C547%2C548%2C549%2C550%2C551%2C552%2C553%2C554%2C555%2C556%2C557%2C558%2C559%2C560%2C561%2C562%2C563%2C564%2C565%2C566%2C567%2C568%2C569%2C570%2C571%2C572%2C544%2C543%2C542%2C541&fs%7Cgeslacht_id=622&fs%7Cleeftijdsgroep_id=655&fs%7Cjaren_na_diagnose_id=665&fs%7Ceenheid_id=681&cs%7Ctype=line&cs%7CxAxis=periode_id&cs%7Cseries=tumor_id&ts%7CcrowDimensions=periode_id&ts%7CcolumnDimensions=tumor_id&lang%7Clanguage=nl].
6. kanker.nl. Overlevingscijfers van niet-kleincellige longkanker [Beschikbaar via: <https://www.kanker.nl/kankersoorten/niet-kleincellige-longkanker/wat-is/overlevingscijfers-niet-kleincellige-longkanker>].
7. NVMO commissie BOM. Pembrolizumab als eerstelijns behandeling voor PD-L1-positief niet-kleincellig longcarcinoom. Med Oncol 2017;19(3):51-54.
8. Zorginstituut Nederland. Pakketadvies atezolizumab 2018.
9. IKNL. Longkanker Kankerzorg in beeld. januari 2014.
10. SmPC pembrolizumab (Keytruda®).
11. SmPC atezolizumab (Tecentriq®).
12. Paz-Ares L, Ciuleanu T-E, Cobo M, Schenker M, Zurawski B, Menezes J, et al. First-line nivolumab plus ipilimumab combined with two cycles of chemotherapy in patients with non-small-cell lung cancer (CheckMate 9LA): an international, randomised, open-label, phase 3 trial. The Lancet Oncology. 2021;22(2):198-211.
13. Gandhi L, Rodríguez-Abreu D, Gadgeel S, Esteban E, Felip E, De Angelis F, et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy in Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer. New England Journal of Medicine. 2018;378(22):2078-92.
14. Paz-Ares L, Luft A, Vicente D, Tafreshi A, Gümüş M, Mazières J, et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy for Squamous Non-Small-Cell Lung Cancer. New England Journal of Medicine. 2018;379(21):2040-51.
15. Socinski MA, Jotte RM, Cappuzzo F, Orlandi F, Stroyakovskiy D, Nogami N, et al. Atezolizumab for First-Line Treatment of Metastatic Nonsquamous NSCLC. New England Journal of Medicine. 2018;378(24):2288-301.
16. Zorginstituut Nederland. Pakketadvies durvalumab (Imfinzi®), 1 april 2019.
17. Martin L, Senesse P, Gioulbasanis I, Antoun S, Bozzetti F, Deans C, et al. Diagnostic criteria for the classification of cancer-associated weight loss. J Clin Oncol. 2015;33(1):90-9.