



> Retouradres Postbus 320, 1110 AH Diemen

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

2026002662

Datum 4 februari 2026  
Betreft Pakketadvies sluisgeneesmiddel tislelizumab (Tevimbra®) voor niet-  
kleincellige longkanker (NSCLC)

**Zorginstituut Nederland**  
Onderzoek, Ontwikkeling en  
Geneesmiddelen  
Team Geneesmiddelen

Willem Dudokhof 1  
1112 ZA Diemen  
Postbus 320  
1110 AH Diemen  
[www.zorginstituutnederland.nl](http://www.zorginstituutnederland.nl)  
[info@zinl.nl](mailto:info@zinl.nl)

T 020 - 797 82 2

**Contactpersoon**  
A. van der Waal  
[vragen@zinl.nl](mailto:vragen@zinl.nl)

**Onze referentie**  
2026002662

Geachte heer Bruijn,

Zorginstituut Nederland adviseert u over de beoordeling van tislelizumab (Tevimbra®) voor de behandeling van lokaal gevorderde of gemetastaseerde niet-kleincellige longkanker (NSCLC) vanaf de tweede lijn. Aanleiding voor dit advies vormde de plaatsing van tislelizumab in de pakketsluit voor dure geneesmiddelen. Het Zorginstituut adviseert u om tislelizumab voor deze indicatie op te nemen in het basispakket, mits de nettoprijs na succesvolle prijsonderhandelingen niet hoger is dan de nettoprijs van de andere PD-(L)1-remmers die worden ingezet bij deze indicatie.

De meest voorkomende vorm van longkanker is niet-kleincellige longkanker. Deze vorm groeit meestal langzaam. Jaarlijks worden ruim 10.000 mensen in Nederland gediagnosticeerd met niet-kleincellige longkanker. Dit zijn vooral mensen van 60 jaar en ouder. De 5-jaars overleving van patiënten met uitgezaaide (gemetastaseerde) niet-kleincellige longkanker is minder dan 10%. In Nederland worden deze patiënten meestal direct behandeld met immunotherapie zoals pembrolizumab, nivolumab of atezolizumab. Deze geneesmiddelen noemen we PD-(L)1-remmers. Patiënten kunnen ook worden behandeld met platinumbevattende chemotherapie.

#### Geregistreerde indicatie

Tislelizumab (Tevimbra®) is als monotherapie geïndiceerd voor de behandeling van volwassen patiënten met lokaal gevorderde of gemetastaseerde niet-kleincellige longkanker (NSCLC) na eerdere op platina gebaseerde therapie. Patiënten met epidermale groeifactorreceptor (EGFR) -mutante of *Anaplastic Lymphoma Kinase* (ALK) positieve NSCLC moeten ook doelgerichte therapieën hebben gekregen voordat zij tislelizumab krijgen.

Tislelizumab is ook geïndiceerd bij andere vormen van (long)kanker. Voor deze andere indicaties wordt tislelizumab (nog) niet vergoed.

#### Claim registratiehouder

Tislelizumab (Tevimbra®) heeft een gelijke waarde ten opzichte van nivolumab en atezolizumab voor de genoemde indicatie.

## Pakketadvies

Het Zorginstituut adviseert u om tislelizumab (Tevimbra®) voor de genoemde indicatie op te nemen in het basispakket, mits de nettoprijs na succesvolle prijsonderhandelingen niet hoger is dan de nettoprijs van de andere PD-(L)1-remmers die beschikbaar zijn voor deze indicatie. Het Zorginstituut heeft vastgesteld dat tislelizumab bij genoemde indicatie voldoet aan het wettelijk criterium 'stand van de wetenschap en praktijk' en dat er sprake is van een gelijke waarde ten opzichte van deze standaardbehandeling.

**Zorginstituut Nederland**  
Onderzoek, Ontwikkeling en  
Geneesmiddelen  
Team Geneesmiddelen

### Datum

4 februari 2026

### Onze referentie

2026002662

Wij lichten de totstandkoming van dit pakketadvies hieronder nader toe.

### Algemeen

Het Zorginstituut maakt op uw verzoek vanuit het oogpunt van het uit gezamenlijke premies betaalde basispakket, de afweging of zorg onderdeel zou moeten zijn van het verzekerde pakket.

Het Zorginstituut doet hiertoe een beoordeling aan de hand van de vier pakketcriteria<sup>1</sup>: effectiviteit<sup>2</sup>, kosteneffectiviteit<sup>3</sup>, noodzakelijkheid<sup>4</sup> en uitvoerbaarheid<sup>5</sup>. Belanghebbende partijen zijn tijdens het proces geconsulteerd.

### Integrale weging pakketcriteria

#### *Effectiviteit*

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

In de gerandomiseerde studie (RCT) RATIONALE-303 is tislelizumab vergeleken met docetaxel als behandeling bij patiënten met lokaal gevorderde of gemetastaseerde niet-kleincellige longkanker die al eerder met platinumbevattende chemotherapie waren behandeld. De resultaten uit deze studie zijn indirect vergeleken met de resultaten uit verschillende RCTs waarin nivolumab en atezolizumab zijn onderzocht. Hieruit blijkt dat deze middelen allemaal een vergelijkbaar effect op de overleving van patiënten hebben. Ook lijken er geen relevante verschillen te bestaan in de effecten op de kwaliteit van leven of in de ongunstige effecten.

Het Zorginstituut heeft daarom geconcludeerd dat tislelizumab bij genoemde indicatie voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk en daarbij een gelijke waarde heeft ten opzichte van de standaardbehandeling met nivolumab en atezolizumab.

#### *Kosteneffectiviteit*

Vanwege de gelijke waarde heeft het Zorginstituut de kosteneffectiviteit niet beoordeeld.

---

<sup>1</sup> Pakketbeheer in de praktijk 4 (2023). Zorginstituut Nederland, Diemen. Via [www.zorginstituutnederland.nl](http://www.zorginstituutnederland.nl).

<sup>2</sup> Beoordeling Stand van de Wetenschap en Praktijk (2023). Zorginstituut Nederland. Via [www.zorginstituutnederland.nl](http://www.zorginstituutnederland.nl).

<sup>3</sup> Rapport kosteneffectiviteit van zorg (2024) Zorginstituut Nederland, Diemen. Via [www.zorginstituutnederland.nl](http://www.zorginstituutnederland.nl).

<sup>4</sup> Noodzakelijkheid gaat zowel over de medische noodzaak als gevolg van de ernst van een ziekte voor de patiënt (ziektelast) als over de noodzaak om iets te verzekeren. Zie pakketbeheer in de praktijk 4 (2023).

<sup>5</sup> Het pakketcriterium uitvoerbaarheid gaat over de vraag of het haalbaar of houdbaar is om een bepaalde zorgvorm in het basispakket op te nemen. Het is dus vooral een toets op een aantal uitvoeringsaspecten zoals de zorgorganisatie, het draagvlak, ethische en juridische aspecten, budgetimpact en dergelijke. Zie pakketbeheer in de praktijk 4 (2023).

*Uitvoerbaarheid*

*Budgetimpactanalyse*

Het Zorginstituut schat in dat er 31 patiënten met tislelizumab voor genoemde indicatie worden behandeld in jaar 3 na opname in het pakket. De totale kosten per patiënt per jaar komen uit op €66.305. Dit resulteert in een macrokostenbeslag van €1,7 miljoen in het derde jaar. Wanneer er ook rekening wordt gehouden met substitutie van andere PD(L)1-remmers komt de budgetimpact in jaar 3 op een besparing van €304.189. Omdat voor alle PD(L)1-remmers financiële afspraken zijn gemaakt, zal de daadwerkelijke budgetimpact hoger uitvallen.

Wij vertrouwen erop u hiermee voldoende te hebben geïnformeerd.

Hoogachtend,



K.C. Timm-van Ruitenburg  
*Plaatsvervangend voorzitter Raad van Bestuur*

Bijlagen:

- Farmacotherapeutisch rapport
- Budgetimpactanalyse

**Zorginstituut Nederland**  
Onderzoek, Ontwikkeling en  
Geneesmiddelen  
Team Geneesmiddelen

**Datum**

4 februari 2026

**Onze referentie**

2026002662



Zorginstituut Nederland

# Farmacotherapeutisch rapport Tislelizumab (Tevimbra®) bij de behandeling van lokaal gevorderde of gemetastaseerde niet-kleincellige longkanker na platinagebaseerde therapie

Onderdeel van de initiële beoordeling van specialistische  
geneesmiddelen

Definitief

| 3 februari 2026

# Colofon

Zaaknummer	2024040658
Contactpersoon	Mevr. drs. N. Stam, Plaatsvervangend secretaris Wetenschappelijke Adviesraad Commissie Geneesmiddelen (WAR-CG)
Contactgegevens	<a href="mailto:vrAGEN@zinl.nl">vrAGEN@zinl.nl</a> 020-7978227
Auteur(s)	L. Stiny
Directie	Onderzoek, Ontwikkeling en Geneesmiddelen Team Geneesmiddelen

# Inhoudsopgave

	<b>Colofon</b>	<b>2</b>
	<b>Afkortingen</b>	<b>4</b>
<b>1</b>	<b>Inleiding</b>	<b>5</b>
1.1	Aanleiding	5
1.2	Achtergronden	6
1.2.1	Aandoening	6
1.2.2	Standaardbehandeling of gebruikelijke behandeling	7
1.2.3	Plaats in de behandeling en vergelijkende behandeling	7
<b>2</b>	<b>Resultaten</b>	<b>9</b>
2.1	Omschrijving studies	9
2.2	Gunstige effecten	9
2.2.1	Overige overwegingen	10
2.3	Ongunstige effecten	10
2.4	Ervaring, toepasbaarheid en gebruiksgemak	12
<b>3</b>	<b>Eindbeoordeling</b>	<b>13</b>
3.1	Bespreking relevante aspecten	13
3.1.1	Geregistreerde indicatie, plaatsbepaling en claim van registratiehouder	13
3.1.2	Werkingsmechanisme	13
3.1.3	Effectiviteitsargumenten	13
3.2	Eindconclusie	13
3.3	Advies farmacotherapeutisch kompas	14
	<b>Bijlage 1: Overzicht relevante studies</b>	<b>15</b>
	<b>Bijlage 2: Baseline tabellen</b>	<b>17</b>
	<b>Bijlage 3: Kwaliteit van leven</b>	<b>24</b>
	<b>Literatuur</b>	<b>26</b>

# Afkortingen

<b>Afkorting</b>	<b>Omschrijving</b>
ALK	<i>Anaplastic Lymphoma Kinase</i>
BI	<i>Betrouwbaarheidsinterval</i>
CHMP	<i>Committee for Medicinal Products for Human Use</i>
EGFR	<i>Epidermale groeifactorreceptor</i>
EMA	<i>European Medicine Agency</i>
EORTC QLQ-C30	<i>European Organisation for the Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-C30</i>
EORTC QLQ-LC13	<i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Lung Cancer 13</i>
EQ-5D-5L	<i>EuroQol 5-Dimension 5-Level</i>
EPAR	<i>European public assessment reports</i>
FU	<i>Follow up</i>
HR	<i>Hazard ratio</i>
IgG4	<i>gehumaniseerd immunoglobuline G4</i>
LCSS	<i>Lung Cancer Symptom Scale</i>
MCID	<i>Minimaal klinisch relevant verschil (minimal clinically important difference)</i>
NMA	<i>Netwerk meta-analyse</i>
NSCLC	<i>Niet-kleincellige longkanker</i>
NVALT	<i>Nederlandse Vereniging van Artsen voor Longziekten en Tuberculose</i>
OS	<i>Overall survival (algehele overleving)</i>
PD-(L)1	<i>programmed death-(ligand)1</i>
RCT	<i>Gerandomiseerd vergelijkend onderzoek</i>
RR	<i>Relatieve risico (risk ratio)</i>
SMD	<i>Gestandaardiseerde gemiddelde verschil (standardized mean difference)</i>
SmPC	<i>Samenvatting van de productkenmerken</i>
TPS	<i>Tumor Proportion Score</i>

# 1 Inleiding

## 1.1 Aanleiding

Zorginstituut Nederland beoordeelt in dit rapport de waarde van tislelizumab bij de behandeling van lokaal gevorderde of gemetastaseerde niet-kleincellige longkanker na platinagebaseerde therapie t.o.v. de standaard- of gebruikelijke behandeling.

### **Tislelizumab (Tevimbra®)<sup>1</sup>**

#### *Type toedieningsvorm:*

100 mg concentraat voor oplossing voor infusie

#### *Geregistreerde indicatie:*

Tevimbra als monotherapie is o.a. geïndiceerd voor de behandeling van volwassen patiënten met lokaal gevorderde of gemetastaseerde niet-kleincellige longkanker (NSCLC) na eerdere op platina gebaseerde therapie. Patiënten met epidermale groeifactorreceptor (EGFR) -mutante of *Anaplastic Lymphoma Kinase* (ALK) positieve NSCLC moeten ook doelgerichte therapieën hebben gekregen voordat zij tislelizumab krijgen.

#### *Claim van de registratiehouder:*

Bij de behandeling van volwassen patiënten met lokaal gevorderde of gemetastaseerde NSCLC na eerdere op platina gebaseerde therapie, heeft tislelizumab een gelijke waarde als nivolumab en atezolizumab.\*

\*Het Zorginstituut merkt hierbij op dat het bij patiënten met EGFR/ALK-mutaties gaat om behandeling vanaf de 3<sup>de</sup> lijn, namelijk na doelgerichte therapie én platina gebaseerde therapie. Dit is in lijn met de geregistreerde indicaties van nivolumab en atezolizumab.

#### *Doseringsadvies:*

De aanbevolen dosis is 200 mg eenmaal per 3 weken of 400 mg eenmaal per 6 weken, toegediend via intraveneuze infusie. Patiënten moeten worden behandeld tot progressie van de ziekte of onaanvaardbare toxiciteit.

#### *Samenstelling:*

Elke injectieflacon bevat 100 mg tislelizumab in 10 ml (10 mg/ml).

#### *Werkingsmechanisme:*

Tislelizumab is een gehumaniseerd immunoglobuline G4 (IgG4)-variant monoklonaal antilichaam dat bindt aan de *programmed death-1* (PD-1) receptor. Hiermee wordt de interactie van de PD-1 receptor met de PD-L1 en PD-L2 liganden geblokkeerd. De PD-1 receptor is een negatieve regulator van T-cel activiteit en is betrokken bij de controle van de T-cel immuunresponsen. In preklinisch onderzoek is aangetoond dat tislelizumab de binding van zowel PD-L1 en PD-L2 blokkeert, daarmee PD-1-gemedieerde negatieve signalering remt en de functionele activiteit in T-cellen verhoogt.

#### *Bijzonderheden:*

Op 22 november 2023 heeft de minister voor Volksgezondheid, Welzijn en Sport tislelizumab in de 'sluis' geplaatst<sup>2</sup>.

Tislelizumab is de 4<sup>de</sup> PD-1 remmer die geregistreerd is voor de tweede en/of derde lijnsbehandeling van lokaal gevorderde of gemetastaseerde NSCLC. Eerder zijn nivolumab, pembrolizumab en atezolizumab daarvoor geregistreerd. Dit zijn intramurale geneesmiddelen welke respectievelijk in 2015, 2016, en 2018 zijn beoordeeld door het Zorginstituut<sup>3-5</sup>. Aangezien tislelizumab de 4<sup>de</sup> PD-(L)1 remmer is voor behandeling van lokaal gevorderde of gemetastaseerde NSCLC in de tweede en/of derde lijn, en de

---

registratiehouder een gelijke waarde claimt, wordt tislelizumab in een verkort rapport beoordeeld.

Tislelizumab is tevens geregistreerd (maar nog niet vergoed) voor:

- de behandeling van resectabel NSCLC bij volwassen patiënten met een hoog risico op recidief. In eerste instantie als neoadjuvante behandeling in combinatie met platinumbevattende chemotherapie. Daarna voortgezet als monotherapie als adjuvante behandeling
- in combinatie met op pemetrexed en platina gebaseerde chemotherapie, als eerstelijnsbehandeling van volwassen patiënten met niet-plaveiselcel-NSCLC, bij wie de tumoren PD-L1 expressie hebben op  $\geq 50\%$  van de tumorcellen, zonder EGFR of ALK positieve mutaties, en die lokaal gevorderde NSCLC hebben en niet in aanmerking komen voor chirurgische resectie of op platina gebaseerde chemoradiatie/ of gemetastaseerde NSCLC hebben.
- in combinatie met carboplatine en ofwel paclitaxel of nab-paclitaxel, als eerstelijnsbehandeling van volwassen patiënten met plaveiselcel-NSCLC die lokaal gevorderde NSCLC hebben en niet in aanmerking komen voor chirurgische resectie of op platina gebaseerde chemoradiatie/ of gemetastaseerde NSCLC hebben.

Verder is tislelizumab ook geregistreerd (maar nog niet vergoed) voor bepaalde mensen met uitgebreide kleincellige longkanker, adenocarcinoom van de maag of de gastro-oesofageale overgang slokdarmkanker, en nasofaryngeaal carcinoom.

---

## 1.2 Achtergronden

### 1.2.1 Aandoening

Bij longkanker groeit er een tumor in één of beide longen. Longkanker wordt onderverdeeld in kleincellige longkanker (SCLC) en niet-kleincellige longkanker (NSCLC). In de meeste gevallen (70-85%) betreft het NSCLC. NSCLC is weer onder te verdelen in verschillende histologische subtypes: adenocarcinoom, plaveiselcelcarcinoom en grootcellige carcinoom<sup>6</sup>.

Afhankelijk van de locatie en grootte van de tumor kan longkanker gepaard gaan met luchtwegklachten 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. Algemene klachten kunnen bestaan uit een verminderde eetlust, algehele malaise en gewichtsverlies<sup>7</sup>. Bij uitgezaaide longkanker kunnen er ook andere symptomen zijn afhankelijk van de locatie van de uitzaaiingen. Voorbeelden zijn pijn en verminderde mobiliteit (bot), uitvalsverschijnselen (wervelkolom), buikpijn, misselijkheid, braken, geelzucht en onverklaarbare bloedingen (lever)<sup>8</sup>.

Er zijn vier stadia bij NSCLC. In stadia I tot en met III groeien de tumoren lokaal en in stadium IV is de tumor uitgezaaid door het lichaam. Longkanker tot en met stadium IIIa is mogelijk nog resectabel, wat betekent dat chirurgie mogelijk is. In de stadia IIIb en IIIc wordt de kanker in de regel als niet meer resectabel beschouwd. Bij stadium IV spreekt men van uitgezaaide longkanker en is de ziekte niet meer te genezen. Behandeling is dan vaak gericht op het remmen van de kanker of het verminderen van klachten<sup>9</sup>.

De ernst van de ziekte is afhankelijk van het ziektestadium. De overlevingskansen zijn aanzienlijk hoger wanneer de tumor nog resectabel is dan wanneer in een gevorderd stadium wordt ontdekt. In de praktijk zit ongeveer de helft van de longkankerpatiënten bij het stellen van de diagnose in stadium IV, en heeft dus al uitzaaiingen in de andere long en/of andere organen<sup>10</sup>. De 5-overleving van longkanker is de afgelopen decennia bijna verdubbeld van 14% in 1995-2004 naar 27% in 2015-2022<sup>11</sup>. De 5-jaarsoverleving van Nederlandse patiënten met NSCLC (jaar van diagnose: 2015-2022) is gemiddeld 68% in stadium I, 52% in stadium II, en 28% in stadium III, en slechts 9% in stadium IV<sup>10</sup>.

### 1.2.2 *Standaardbehandeling of gebruikelijke behandeling*

De behandeling van NSCLC staat beschreven in de richtlijn 'niet kleincellige longcarcinoom' van de Nederlandse Vereniging van Artsen voor Longziekten en Tuberculose (NVALT).<sup>6</sup> Het hoofdstuk "Tweedelijnsbehandeling met immunotherapie bij NSCLC" is herzien in 2020 en is dus mogelijk achterhaald. In het kader van deze beoordeling is met name de behandeling relevant van patiënten met lokaal gevorderd of gemetastaseerd NSCLC (stadium IIIb-IV) die eerder met een platina gebaseerde therapie behandeld zijn. In de 1<sup>ste</sup> lijn worden fitte patiënten vaak al behandeld met immunotherapie en wordt chemotherapie voornamelijk ingezet bij de minder fitte patiënten. De standaardbehandeling van de patiënten in de 2<sup>de</sup> lijn (of 3<sup>de</sup> lijn indien aanwezigheid van een moleculaire aberratie en behandeld met een doelgerichte therapie) is ook afhankelijk van de ECOG-score<sup>1</sup>.

Bij een ECOG-score van 0-1 worden de volgende aanbevelingen gedaan voor patiënten met lokaal gevorderd of gemetastaseerd NSCLC die eerder met een platina gebaseerde therapie behandeld zijn:

- Overweeg behandeling met nivolumab, pembrolizumab of atezolizumab mits er geen contra-indicaties zijn en bij een PD-L1  $\geq 50\%$ .
- Overweeg behandeling met nivolumab of atezolizumab mits er geen contra-indicaties zijn en ongeacht PD-L1.

Een PD-(L)1 remmer kan dus als tweedelijnsbehandeling ingezet worden mits de patiënt hier niet eerder mee behandeld is in de 1<sup>ste</sup> lijn, of de patiënt behandeling met een PD-(L)1 remmer in de 1<sup>ste</sup> lijn gestaakt heeft voor een andere reden dan toxiciteit of ziekteprogressie.

In de praktijk worden de meeste patiënten al in de 1<sup>ste</sup> lijn behandeld met een PD-(L)1 remmer als monotherapie of combinatietherapie. Hierdoor komt maar een beperkt aantal patiënten in aanmerking voor behandeling met immunotherapie in de 2<sup>de</sup> lijn. Volgens de beroepsgroep zijn dit vooral patiënten met een relatieve contra-indicatie (op basis van ECOG PS of co-morbiditeit) voor immunotherapie in de 1<sup>ste</sup> lijn. Patiënten met een ALK- of EGFR-mutatie worden primair behandeld met doelgerichte therapieën. Na doelgerichte therapie blijkt er geen duidelijke voorkeur uit de richtlijn.

Bij een ECOG-score van 2 behandeling met chemotherapie of *best supportive care* na platinum doublet<sup>2</sup> als eerste therapie. Bij een ECOG-score van 3 of 4 wordt *best supportive care* aangeraden.

De internationale ESMO-richtlijn bevat vergelijkbare aanbevelingen<sup>12</sup>. Verder is er (nog) geen cieBOM advies gepubliceerd voor deze behandeling.

### 1.2.3 *Plaats in de behandeling en vergelijkende behandeling*

Tislelizumab is nog niet opgenomen in de Nederlandse richtlijn. Op basis van ESMO-richtlijn (2025) heeft tislelizumab eenzelfde plaats als de PD-(L)1 remmers bij de tweedelijnsbehandeling van lokaal gevorderd en/of gemetastaseerd NSCLC<sup>12</sup>. In Nederland worden momenteel de volgende PD-(L)1 remmers vergoed voor deze indicatie: nivolumab, pembrolizumab en atezolizumab. De beroepsgroep heeft aangegeven dat het onwaarschijnlijk is dat tislelizumab de voorkeur krijgt boven deze andere PD(L)1-remmers waarmee al ruime ervaring mee is opgedaan.

In 2014 en 2016 concludeerde het Zorginstituut dat zowel nivolumab als pembrolizumab een therapeutische meerwaarde hebben t.o.v. docetaxel voor de genoemde indicatie<sup>5</sup>.

Pembrolizumab is geïndiceerd voor de behandeling van de totale groep patiënten met PD-L1-expressie (*Tumor Proportion Score* (TPS) PD-1L  $\geq 1$  procent). Op basis van studieresultaten ziet de beroepsgroep voornamelijk een plek voor pembrolizumab bij patiënten met een PD-L1 status  $\geq 50\%$ . Pembrolizumab wordt in de Nederlandse richtlijn dan ook alleen aangeraden bij

<sup>1</sup>Dit is classificatiesysteem dat het algemeen welzijn en de dagelijkse activiteiten van een kankerpatiënt evalueert. De classificatie geeft de mate van zelfredzaamheid van de patiënt weer op het moment van de diagnose. Het scoresysteem loopt van 0 (volledig actief) t/m 5 (dood).

<sup>2</sup> Een platinum doublet is combinatiebehandeling die bestaat uit een platina-bevattend therapie (zoals cisplatine of carboplatine) en chemotherapie (zoals paclitaxel, docetaxel of gemcitabine).

patiënten met een PD-L1 status boven de 50%. Dit wijkt af van de ESMO-richtlijn waarbij pembrolizumab al wordt aangeraden bij een PD-L1 status boven de 1%. In 2018 concludeerde het Zorginstituut dat atezolizumab ook een therapeutische meerwaarde heeft t.o.v. docetaxel voor de genoemde indicatie<sup>4</sup>. Aangezien atezolizumab en nivolumab volgens de Nederlandse richtlijn voor de gehele patiëntpopulatie ingezet kan worden, ongeacht PD-L1 status, wordt tislelizumab in deze beoordeling enkel vergeleken met atezolizumab en nivolumab. Dit zijn intramurale geneesmiddelen met eenzelfde toedieningsweg en een vergelijkbaar werkingsmechanisme als tislelizumab.

Voor deze beoordeling van tislelizumab worden dezelfde relevante uitkomstmaten gebruikt als in eerdere rapporten van nivolumab en atezolizumab. Namelijk overleving, interventiegerelateerde ernstige ongunstige effecten en stakers als gevolg van ongunstige effecten. Voor een uitgebreide omschrijving van de relevante uitkomstmaten wordt verwezen naar deze rapporten<sup>3, 4</sup>.

## 2 Resultaten

### 2.1 Omschrijving studies

Er zijn geen studies beschikbaar waarin tislelizumab direct vergeleken is met nivolumab en/of atezolizumab. De effectiviteit en veiligheid van alle drie de middelen is onderzocht in vergelijkbare gerandomiseerde gecontroleerde open-label fase 3 studies: RATIONALE-303 (tislelizumab), CHECKMATE 017 en CHECKMATE 057 (nivolumab), en OAK (atezolizumab). Patiënten met stadium IIIb t/m IV NSCLC en een ECOG-status van 0 of 1, die één of twee eerdere lijnen chemotherapie hadden ontvangen, werden geïncludeerd. In de controle-armen van deze studies werd docetaxel (75 mg/m<sup>2</sup> elke drie weken) ingezet<sup>13-16</sup>.

Er zijn meerdere relevante verschillen in de baselinekarakteristieken van deze klinische studies. Zo werden in de CHECKMATE 017 studie enkel patiënten met plaveiselcel NSCLC geïncludeerd en in de CHECKMATE 057 studie patiënten met niet-plaveiselcel NSCLC. De patiëntenpopulatie uit de RATIONALE-303 en OAK studies bestond uit patiënten met zowel plaveiselcel als niet-plaveiselcel NSCLC. Verder zijn er voornamelijk Aziatische patiënten (80%) geïncludeerd in de RATIONALE-303 studie terwijl de overige patiëntpopulaties vooral bestaan uit Kaukasische patiënten. Ook lijken er verschillen te zijn in het percentage mannen, de ECOG-status, aantal patiënten met EGFR en/of-ALK mutaties, het aantal patiënten onder de 65 jaar en het aantal patiënten wat nooit gerookt heeft. Het is onzeker wat de invloed hiervan is op gemeten uitkomstmaten. Tenslotte zijn er verschillen in de studieopzet zoals het meten van uitkomstmaten. Zo werd progressie op verschillende momenten gemeten: om de 9 weken voor 12 maanden in RATIONALE-303 studie, na 9 weken en vervolgens om de 6 weken in de CHECKMATE-studies, om de 6 weken gedurende 36 weken en vervolgens om de 9 weken in de OAK-studie<sup>13-16</sup>.

De kenmerken van de RATIONALE-303<sup>14</sup>, CHECKMATE 017<sup>16</sup>, CHECKMATE 057<sup>15</sup> en OAK<sup>13</sup>-studies staan vermeld in bijlage 1 en de baselinekarakteristieken in bijlage 2.

### 2.2 Gunstige effecten

De resultaten op de gunstige effecten uit de klinische studies van tislelizumab, nivolumab en atezolizumab voor de relevante uitkomstmaten staan in tabel 1. De resultaten op de algehele overleving (OS) zijn redelijk matuur zijn voor alle drie de middelen. Om deze reden worden enkel de finale OS-resultaten omschreven en worden de resultaten voor de surrogaatuitkomstmaat progressie vrije overleving (PFS) daarbij achterwege gelaten. De naïeve indirecte vergelijking tussen de klinische studies laten geen relevante verschillen zien tussen tislelizumab, nivolumab en atezolizumab wat betreft overleving. De absolute winst in overleving lijkt numeriek groter voor tislelizumab. Echter zijn de HR's in dezelfde orde van grote en overlappen de betrouwbaarheidsintervallen (BI's)<sup>13-16</sup>. Alles tezamen genomen kan geconcludeerd worden dat er geen klinisch relevante verschillen zijn in de effectiviteit van tislelizumab, nivolumab en atezolizumab op overleving.

Tabel 1: Resultaten voor de gunstige effecten uit de RATIONALE-303, CHECKMATE-017,-057 en OAK-studies.

	Interventie	Docetaxel	Verskil t.o.v. docetaxel
<b>OS (overall survival)</b>			
RATIONALE-303 (tislelizumab)	16,9 maanden (n= 365/535)	11,9 maanden (n=206/270)	Absoluut +5,0 maanden HR 0,66 (95% BI: 0,56-0,79)
CHECKMATE 017 (nivolumab)	9,2 maanden (n=86/135)	6,0 maanden (n=113/137)	Absoluut +3,2 maanden HR 0,59 (95% BI: 0,44-0,79)

plaveiselcel NSCLC)			
CHECKMATE 057 (nivolumab, niet- plaveiselcel NSCLC)	12,2 maanden (n=190/292)	9,4 maanden (n=223/290)	Absoluut +2,8 maanden HR 0,73 (95% BI: 0,59-0,89)
OAK (atezolizumab)	13,8 maanden (n=271/425)	9,6 maanden (n=298/425)	Absoluut +4,2 maanden HR 0,73 (95% BI: 0,62-0,87)

### 2.2.1 Overige overwegingen

#### Kwaliteit van leven

Kwaliteit van leven is met verschillende instrumenten gemeten in de studies met tislelizumab, nivolumab en atezolizumab. Hierdoor zijn deze resultaten lastig te interpreteren.

- RATIONALE-303<sup>17</sup>: EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-LC13, en de EQ-5D-5L
- CHECKMATE-017<sup>18</sup> en -057<sup>19</sup>: *Lung Cancer Symptom Scale* (LCSS) en de EQ-5D
- OAK<sup>20</sup>: EORTC QLQ-C30 en de EORTC QLQ-LC13

Deze resultaten worden weergegeven in Bijlage 3. Overal lijkt zowel behandeling met tislelizumab als met nivolumab of atezolizumab te leiden tot een stabilisering of (lichte) verbetering in kwaliteit van leven. Sommige patiënten ervaarden een (lichte) afname van longkanker gerelateerde symptomen zoals hoesten en kortademigheid. Behandeling met de controle-behandeling docetaxel lijkt te leiden tot een stabilisering of (lichte) verslechtering van kwaliteit van leven. Dit verschil kan deels verklaard worden door een gunstiger bijwerkingenprofiel van immunotherapie t.o.v.chemotherapie<sup>17, 19, 18, 20</sup>. Op basis van deze gegevens zijn er geen redenen om aan te nemen dat er klinische relevante verschillen zijn tussen tislelizumab, nivolumab en atezolizumab wat betreft kwaliteit van leven.

#### Representativiteit voor Nederlandse patiëntpopulatie

De patiëntpopulatie uit de RATIONALE-303 studie bestond voornamelijk uit Aziatische patiënten (80%). In de EPAR wordt opgemerkt dat de resultaten hierdoor mogelijk minder representatief zijn voor de Europese bevolking. Ook de beroepsgroep heeft aangegeven dat de extrapoleerbaarheid van de resultaten naar de Westerse populatie nog niet voldoende is vastgesteld. Op basis van vooraf gespecificeerde subgroep analyses lijkt tislelizumab een vergelijkbare effectiviteit te hebben in de Aziatische bevolking (HR voor OS: 0,66) en in Europese bevolking (HR voor OS: 0,73)<sup>21</sup>. Dit is in lijn met de resultaten van nivolumab en atezolizumab, waarbij data ook wijzen op vergelijkbare effecten in patiënten met een Aziatische en Westerse afkomst<sup>22, 23</sup>. Gezien het vergelijkbare werkingsmechanisme van tislelizumab met nivolumab en atezolizumab, acht het Zorginstituut de RATIONALE-303 studie dan ook voldoende representatief voor de te behandelen Nederlandse patiëntpopulatie.

#### NMA

In de recente netwerk meta-analyse (NMA) van Girard *et al.*, 2025 wordt de effectiviteit van tislelizumab vergeleken met nivolumab, atezolizumab en pembrolizumab bij o.a. volwassenen met stadium IIIB/IV NSCLC in de 2<sup>de</sup>/3<sup>de</sup> lijn. Hierbij werden 8 RCT's geïncludeerd en werd een Bayesiaanse NMA uitgevoerd voor o.a. algehele overleving, <sup>24</sup>. In deze NMA zijn niet alle relevante effectmodificatoren geïncludeerd zoals rookstatus. Ook zijn er minder relevante studies geïncludeerd zoals CHECKMATE-078 (>90% Aziatische patiëntpopulatie) en de POPLAR-studie (fase 2 onderzoek). De NMA wijst echter wel op vergelijkbare effecten op OS tussen de verschillende PD-(L)1 remmers.

## 2.3 Ongunstige effecten

De bijwerkingenprofielen van tislelizumab, nivolumab en atezolizumab zijn vergelijkbaar. De voornaamste bijwerkingen van deze PD-(L)1-remmers betreffen vermoeidheid, hoesten, misselijkheid en een verminderde eetlust<sup>1, 25, 26</sup>.

Er zijn geen relevante verschillen in het optreden van interventiegerelateerde ernstige ongunstige effecten tussen tislelizumab, nivolumab en atezolizumab. In de studies van nivolumab en atezolizumab worden de graad 3-4 en graad 5 interventiegerelateerde ernstige ongunstige effecten apart gerapporteerd. In de studie van tislelizumab worden alle graad 3-5 interventiegerelateerde ernstige ongunstige effecten samen gerapporteerd. Aangezien er in de studies van nivolumab en atezolizumab weinig tot geen graad 5 interventiegerelateerde ernstige ongunstige effecten waren, acht het Zorginstituut het acceptabel om een vergelijking te maken op basis van de graad 3-5 (voor tislelizumab) en graad 3-4 (voor nivolumab en atezolizumab) interventiegerelateerde ernstige ongunstige effecten<sup>15, 16, 13, 21</sup>. Verder dient opgemerkt te worden dat er geen veiligheidsgegevens beschikbaar zijn van NSCLC patiënten in de 2<sup>de</sup> lijn met een ECOG >1.

Het kans op staken als gevolg van ongunstige effecten lijkt iets hoger te zijn voor tislelizumab dan voor nivolumab en atezolizumab<sup>15, 16, 13, 21</sup>. Echter, in alle studies waren er minder stakers in de PD-(L)1-arm ten opzichte van de docetaxel-arm. De verschillen in RR's lijken voornamelijk veroorzaakt te worden door verschillen in de controle-armen. In het algemeen lijken de ongunstige effecten voor alle PD-(L)1-remmers in grote lijnen vergelijkbaar. Ook de NMA van Girard *et al.*, 2025 laat vergelijkbare resultaten zien wat betreft ongunstige effecten. De BI's voor de kans op graad 3-5 interventiegerelateerde ernstige ongunstige effecten overlappen. Voor alle drie de middelen wordt geconstateerd dat de kans op ofwel graad 3-4, ofwel graad 3-5 in het geval van tislelizumab, interventiegerelateerde ernstige ongunstige effecten lager is dan voor docetaxel<sup>24</sup>.

Tabel 2: Resultaten voor de ongunstige effecten uit de RATIONALE-303, CHECKMATE-017,-057 en OAK-studies

	Interventie	Docetaxel	Vershil t.o.v. docetaxel <sup>ΔΔ</sup>
<b>Interventiegerelateerde ongunstige effecten (≥ Graad 3)<sup>Δ</sup></b>			
RATIONALE-303 (tislelizumab) Graad 3-5*	77/534 (14,4%)	171/258 (66,3%)	RR 0,21 (95% BI: 0,17-0,27)
CHECKMATE 017 (nivolumab, plaveiselcel NSCLC) Graad 3-4	9/131 (7%)	71/129 (55%)	RR 0,12 (95% BI: 0,07-0,24)
CHECKMATE 057 (nivolumab, niet- plaveiselcel NSCLC) Graad 3-4	30/287 (10%)	144/268 (54%)	RR 0,19 (95% BI: 0,14-0,28)
OAK (atezolizumab) Graad 3-4**	90/609 (15%)	247/578 (43%)	RR 0,35 (95% BI: 0,28-0,43)
<b>Stakers als gevolg van ongunstige effecten</b>			
RATIONALE-303 (tislelizumab)	56/534 (10,5%)	32/258 (12,4%)	RR 0,85 (95% BI: 0,56-1,27)
CHECKMATE 017 (nivolumab, plaveiselcel NSCLC)	14/131 (10,7%)	26/129 (20,2%)	RR 0,53 (95% BI: 0,29-0,97)
CHECKMATE 057 (nivolumab, niet- plaveiselcel NSCLC)	Niet gerapporteerd	Niet gerapporteerd	Niet gerapporteerd

OAK (atezolizumab)	46/609 (7,6%)	108/578 (18,7%)	RR 0,35 (95% BI: 0,25-0,47)
--------------------	---------------	-----------------	-----------------------------

---

<sup>Δ</sup> De ernstige ongunstige effecten van zijn niet gepubliceerd voor atezolizumab. Om deze reden worden de interventiegerelateerde ongunstige effecten van graad 3 of hoger vergeleken.

<sup>ΔΔ</sup>Berekend door het Zorginstituut Nederland.

<sup>\*</sup>De interventiegerelateerde ongunstige effecten van tislelizumab zijn alleen beschikbaar van graad 3-5.

<sup>\*\*</sup> De primaire analyse op algehele overleving was op basis van een patiëntpopulatie van 850 patiënten. Deze studie is vervolgens uitgebreid naar 1225 patiënten. Hierdoor verschillen het totaal aantal patiënten bij de gunstige en ongunstige effecten (zie tabel 1).

## 2.4 Ervaring, toepasbaarheid en gebruiksgemak

Tislelizumab is sinds 2023 op de markt; atezolizumab sinds 2017 en nivolumab sinds 2015. De ervaring met tislelizumab is beperkt. De ervaring met atezolizumab en nivolumab is voldoende. Alle drie de geneesmiddelen zijn even breed toepasbaar: vanwege immuungerelateerde effecten zijn er beperkingen in de toepasbaarheid. Zo zijn deze middelen niet onderzocht bij patiënten met ECOG performance status 2 of hoger. Er zijn geen relevante verschillen in contra-indicaties, interacties, waarschuwingen en voorzorgen en het gebruik bij specifieke patiëntpopulaties. Alle drie de middelen worden intraveneus toegediend; tislelizumab en atezolizumab eenmaal per 2, 3 of 4 weken en nivolumab eens per twee weken. Er zijn geen relevante verschillen in gebruiksgemak.

## 3 Eindbeoordeling

### 3.1 Bespreking relevante aspecten

#### 3.1.1 *Geregistreerde indicatie, plaatsbepaling en claim van registratiehouder*

Tislelizumab is geregistreerd voor de behandeling van volwassen patiënten met lokaal gevorderde of gemetastaseerde NSCLC na eerdere op platina gebaseerde therapie. De plaatsbepaling is gelijk aan die van nivolumab en atezolizumab als 2<sup>de</sup> lijn behandeling. De registratiehouder claimt een gelijke waarde met nivolumab en atezolizumab bij de behandeling van volwassen patiënten met lokaal gevorderde of gemetastaseerde NSCLC na eerdere op platina gebaseerde therapie.

#### 3.1.2 *Werkingsmechanisme*

Het werkingsmechanisme van tislelizumab is vergelijkbaar met die van nivolumab en atezolizumab. Alle drie de middelen verminderen o.a. de PD-(L)1 gemedieerde remming van de immuunrespons.

#### 3.1.3 *Effectiviteitsargumenten*

De effectiviteit en veiligheid van tislelizumab zijn niet in een direct vergelijkende studie ten opzichte van nivolumab of atezolizumab onderzocht. Om deze reden zijn in dit rapport de RATIONALE-303 (tislelizumab), CHECKMATE-017,-057 (nivolumab) en OAK (atezolizumab) studies geïnccludeerd waarin tislelizumab, nivolumab en atezolizumab apart zijn vergeleken met docetaxel. De opzet van deze open-label RCT's zijn vergelijkbaar en de resultaten hiervan zijn naïef indirect vergeleken. Ook de NMA van Girard *et al.*, 2025 is in de beoordeling meegenomen waarbij o.a. nivolumab en atezolizumab zijn vergeleken met tislelizumab.

Op basis van de naïeve indirecte vergelijking en de NMA kan worden geconcludeerd dat er geen klinisch relevante verschillen zijn in de effectiviteit van tislelizumab, nivolumab en atezolizumab op overleving. Verder laten gegevens omtrent kwaliteit van leven geen relevante verschillen zien tussen tislelizumab, nivolumab en atezolizumab.

Ondanks het feit dat de patiëntpopulatie uit de RATIONALE-303 studie voornamelijk bestond uit patiënten met een Aziatische afkomst, laten (subgroepanalyses van) PD-(L)1 remmers bij deze indicatie vergelijkbare effecten zien in de Aziatische en Westerse patiëntpopulaties. Het Zorginstituut heeft om deze reden voldoende vertrouwen in het extrapoleren van deze studieresultaten naar de Nederlandse praktijk.

De bijwerkingenprofielen van tislelizumab, nivolumab en atezolizumab zijn vergelijkbaar. Er zijn geen relevante verschillen in het optreden van interventiegerelateerde ernstige ongunstige effecten van graad 3 of hoger. Alle drie de middelen laten een klinisch relevante verlaging zien van de kans op graad 3-4 of graad 3-5 interventiegerelateerde ernstige ongunstige t.o.v. docetaxel. Ook hebben deze middelen een lagere kans op het staken van behandeling wegens ongunstige effecten t.o.v. docetaxel. Er zijn geen relevante verschillen in ervaring, toepasbaarheid en gebruiksgemak tussen de drie middelen.

Op basis van bovenstaande is tislelizumab een gelijkwaardige behandeloptie t.o.v. nivolumab en atezolizumab voor patiënten met lokaal gevorderde of gemetastaseerde NSCLC na eerdere op platina gebaseerde therapie. In lijn met de beoordelingen van nivolumab en atezolizumab, kan enkel een conclusie getrokken worden voor patiënten met een ECOG status van 0-1.

### 3.2 Eindconclusie

Tislelizumab voldoet wel aan de stand van de wetenschap en praktijk bij de behandeling van volwassen patiënten met lokaal gevorderde of gemetastaseerde NSCLC na eerdere op platina

gebaseerde therapie. Het Zorginstituut concludeert op basis van de data dat het geneesmiddel een gelijke waarde heeft ten opzichte van nivolumab en atezolizumab.

### 3.3 Advies farmacotherapeutisch kompas

Tislelizumab kan worden toegepast bij de behandeling van volwassen patiënten met lokaal gevorderde of gemetastaseerde niet-kleincellige longkanker (NSCLC) na eerdere op platina gebaseerde therapie. Patiënten met epidermale groeifactorreceptor (EGFR) -mutante of *Anaplastic Lymphoma Kinase* (ALK) positieve NSCLC moeten ook doelgerichte therapieën hebben gekregen voordat zij tislelizumab krijgen. Tislelizumab heeft een gelijke waarde t.o.v. de standaardbehandelingen nivolumab en atezolizumab. Alle drie de middelen geven een klinisch relevante grotere kans op overleving dan docetaxel.

# Bijlage 1: Overzicht relevante studies

Eerste auteur, jaar van publicatie	Type onderzoek, bewijsklasse, follow-up duur	Aantal patiënten	Patiëntkenmerken	Interventie en vergelijkende behandeling	Relevante uitkomstmaten
Brahmer <i>et al.</i> , 2015 <sup>16</sup> CHECKMATE 017	Fase 3, open-label, multicenter RCT. Follow-up: 11 maanden	N=272	Patiënten met stadium IIIB of IV plaveiselcel NSCLC en ECOG 0-1 $\geq 18$ jaar die in aanmerking komen voor chemotherapie omdat progressie optrad na behandeling met platinum-bevattende therapie. Behandelde stabiele hersenmetastasen en voorafgaande onderhoudstherapie met bijvoorbeeld EGFR tyrosine kinase remmers zijn toegestaan	Nivolumab 3 mg/kg om de 2 weken, n=135 vs. Docetaxel 75 mg/m <sup>2</sup> om de 3 weken, n=137	<b>Primair:</b> Overall survival en response rate (RECIST, versie 1.1) <b>Secundair:</b> Progressievrije overleving, veiligheid (CTCAE, versie 4.0), effectiviteit volgens PD-L1 tumor expressie niveau, patiënt-gerapporteerde uitkomstmaat (LCSS en EQ-5D)
Borghaei <i>et al.</i> , 2015 <sup>15</sup> CHECKMATE 057	Fase 3, open-label, multicenter RCT. Follow-up: 13,2 maanden	N=582	Patiënten met stadium IIIB of IV nietplaveiselcel NSCLC en ECOG 0-1 $\geq 18$ jaar die radiotherapie of chirurgische resectie hebben ondergaan én terugkeer of progressie van de ziekte vertonen tijdens of na behandeling met platinum-bevattende chemotherapie. Behandelde stabiele hersenmetastasen en voorafgaande of gelijktijdige behandeling met tyrosine kinase remmers in geval van EGFR-mutatie of ALK-translocatie zijn toegestaan.	Nivolumab 3 mg/kg om de 2 weken, n=292 vs. Docetaxel 75 mg/m <sup>2</sup> om de 3 weken, n=290	<b>Primair:</b> Overall survival <b>Secundair:</b> Progressievrije overleving, objective response rate (RECIST, versie 1.1), effectiviteit volgens PD-L1 tumor expressie niveau, veiligheid (CTCAE, versie 4.0), patiënt-gerapporteerde uitkomstmaat (LCSS en EQ-5D)
Rittmeyer <i>et al.</i> , 2017 <sup>13</sup> OAK	Fase 3, open-label, multicenter RCT. Follow-up: 21 maanden	N=850	Patiënten $\geq 18$ jaar, ECOG 0-1 met stadium IIIB/IV NSCLC (zowel plaveiselcel- als nietplaveiselcelhistologie), 1-2 eerdere behandelingen met chemotherapie	Atezolizumab 1200 mg om de 3 weken (n=425) vs. Docetaxel 75 mg/m <sup>2</sup> om de drie weken (n=425)	<b>Primair:</b> Overall survival in ITT-populatie en in subgroep met PD-L1-expressie <b>Secundair:</b> Progressievrije overleving, response

			(waaronder platinumbevattende combinatietherapie). Bij ALK-translocatie/EGFR-mutaties was voorgaande behandeling met TKI nodig		rate (RECIST), responsduur en veiligheid, patiënt-gerapporteerde uitkomstmaat (EORTC QLQ-C30 en de EORTC QLQ-LC13)
Zhou <i>et al.</i> , 2023 <sup>14</sup> RATIONALE-303	Fase 3, open-label, multicenter RCT. Follow-up: 16,0 maanden tislelizumab-arm en 10,7 maanden docetaxel-arm.	N=805	Patiënten ≥18 jaar, ECOG 0-1 met stadium IIIB/IV NSCLC (zowel plaveiselcel- als nietplaveiselcelhistologie), 1-2 eerdere behandelingen met chemotherapie (waaronder platinumbevattende combinatietherapie). Behandelde stabiele hersenmetastasen waren toegestaan	Tislelizumab 200 mg om de 3 weken (n=535) vs. Docetaxel 75 mg/m <sup>2</sup> om de drie weken (n=270)	<b>Primair:</b> Overall survival in ITT-populatie en in subgroep met PD-L1-expressie ≥ 25% <b>Secundair:</b> Progressievrije overleving, response rate (RECIST), responsduur, veiligheid, patiënt-gerapporteerde uitkomstmaat (EORTC QLQ-LC13, EORTC QLQ-C30, EQ-5D, GHS/QoL)

# Bijlage 2: Baseline tabellen

## RATIONALE-303

Baseline Characteristics	Tislelizumab (n = 535)	Docetaxel (n = 270)
<b>Median age, y (range)</b>	61.0 (28–88)	61.0 (32–81)
Patients aged <65 y, n (%)	364 (68.0)	180 (66.7)
<b>Sex, n (%)</b>		
Male	416 (77.8)	206 (76.3)
Female	119 (22.2)	64 (23.7)
<b>Race, n (%)</b>		
Asian	424 (79.3)	219 (81.1)
White	93 (17.4)	44 (16.3)
Other	18 (3.4)	7 (2.6)
<b>Region, n (%)</b>		
People's Republic of China	423 (79.1)	218 (80.7)
Rest of world	112 (20.9)	52 (19.3)
<b>ECOG performance status, n (%)</b>		
0	116 (21.7)	50 (18.5)
1	419 (78.3)	220 (81.5)
<b>Smoking status, n (%)</b>		
Never	162 (30.3)	82 (30.4)
Current/former	373 (69.7)	188 (69.6)
<b>PD-L1 expression, n (%)</b>		
<25% TC	308 (57.6)	154 (57.0)
≥25% TC	227 (42.4)	116 (43.0)
<b>Pathologic type, n (%)</b>		
Squamous	248 (46.4)	122 (45.2)
Nonsquamous	287 (53.6)	148 (54.8)
<b>Current line of therapy, n (%)</b>		
Second	453 (84.7)	229 (84.8)
Third	82 (15.3)	41 (15.2)
<b>Disease stage,<sup>a</sup> n (%)</b>		
Locally advanced	84 (15.7)	33 (12.2)
Metastatic	451 (84.3)	237 (87.8)
<b>Confirmed distant metastatic site(s), n (%)</b>		
Bone	166 (31.0)	79 (29.3)
Liver	73 (13.6)	33 (12.2)
Brain	39 (7.3)	18 (6.7)

### Baseline Demographic and Disease Characteristics (ITT Population)

ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; ITT, intent-to-treat; PD-L1, programmed death-ligand 1; TC, tumor cell.

*Note:* ITT population included all randomized patients. Data cutoff: July 15, 2021.  
a At study entry (randomization).

Bron: Zhou *et al.*, 2023<sup>14</sup>

## CHECKMATE 017

Characteristic	Nivolumab (N = 135)	Docetaxel (N = 137)	Total (N = 272)
<b>Age – yr</b>			
Median	62	64	63
Range	39–85	42–84	39–85
<b>Age category – no. (%)</b>			
<65 yr	79 (59)	73 (53)	152 (56)
≥65 to <75 yr	45 (33)	46 (34)	91 (33)
≥75 yr	11 (8)	18 (13)	29 (11)
<b>Sex – no. (%)</b>			
Male	111 (82)	97 (71)	208 (76)
Female	24 (18)	40 (29)	64 (24)
<b>Race – no. (%)<sup>±</sup></b>			
White	122 (90)	130 (95)	252 (93)
Black	6 (4)	2 (1)	8 (3)
Asian	4 (3)	2 (1)	6 (2)
Other	1 (1)	2 (1)	3 (1)
Not reported	2 (1)	1 (1)	3 (1)
<b>Disease stage – no. (%)</b>			
IIIB	29 (21)	24 (18)	53 (19)
IV	105 (78)	112 (82)	217 (80)
Not reported	1 (1)	1 (1)	2 (1)
<b>ECOG performance-status score – no. (%)<sup>±</sup></b>			
0	27 (20)	37 (27)	64 (24)
1	106 (79)	100 (73)	206 (76)
Not reported	2 (1)	0	2 (1)
<b>Central nervous system metastasis – no. (%)</b>			
Yes	9 (7)	8 (6)	17 (6)
No	126 (93)	129 (94)	255 (94)
<b>Smoking status – no. (%)</b>			
Current or former smoker	121 (90)	129 (94)	250 (92)
Never smoked	10 (7)	7 (5)	17 (6)
Unknown	4 (3)	1 (1)	5 (2)
<b>Geographic region – no. (%)</b>			

United States or Canada	43 (32)	43 (31)	86 (32)
Europe	77 (57)	78 (57)	155 (57)
Rest of world <sup>§</sup>	15 (11)	16 (12)	31 (11)
<b>Other systemic cancer therapy — no. (%)<sup>‡</sup></b>			
Bevacizumab	1 (1)	1 (1)	2 (1)
Cetuximab	0	2 (1)	2 (1)
Etoposide	17 (13)	11 (8)	28 (10)
Fluorouracil	1 (1)	0	1 (<1)
Gemcitabine	60 (44)	71 (52)	131 (48)
Paclitaxel	46 (34)	46 (34)	92 (34)
Pemetrexed	3 (2)	3 (2)	6 (2)
Vinorelbine	20 (15)	24 (18)	44 (16)
<b>Best response to most recent prior systemic regimen, according to the investigator — no. (%)<sup>  </sup></b>			
Complete or partial response	48 (36)	43 (31)	91 (33)
Stable disease	33 (24)	47 (34)	80 (29)
Progressive disease	44 (33)	41 (30)	85 (31)
Unknown or not reported	10 (7)	6 (4)	16 (6)
<b>Time from completion of most recent prior systemic regimen — no. (%)</b>			
<3 mo	64 (47)	59 (43)	123 (45)
3–6 mo	35 (26)	40 (29)	75 (28)
>6 mo	35 (26)	37 (27)	72 (27)
Unknown	1 (1)	1 (1)	2 (1)

\*Data from all patients who underwent randomization are included. There were no significant differences between the study groups at baseline.

†Race was self-reported.

‡Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance-status scores range from 0 to 5, with higher numbers indicating greater disability; a score of 0 indicates no symptoms, and 1 mild symptoms.

§The countries in the rest-of-the-world geographic region were Argentina, Australia, Chile, Mexico, and Peru.

‖Other systemic cancer therapy includes chemotherapy as part of prior first-line therapy.

||All but one patient received only one line of prior cancer therapy, which could include multiple agents or a switch of agents within the first-line regimen.

Bron: *Brahmer et al., 2015*<sup>16</sup>

**CHECKMATE 057**

	<b>Nivolumab n = 292</b>	<b>Docetaxel n = 290</b>	<b>Total N = 582</b>
<b>Median age, years (range)</b>	61 (37, 84)	64 (21,85)	62 (21, 85)
<b>Age categorization, n (%)</b>			
≥75	20 (7)	23 (8)	43 (7)
<b>Gender, n (%)</b>			
Male	151 (52)	168 (58)	319 (55)
<b>Race, n (%)</b>			
White	267 (91)	266 (92)	533 (92)
Asian	9 (3)	8 (3)	17 (3)
Black/African American	7 (2)	9 (3)	16 (3)
Other <sup>‡</sup>	9 (3)	7 (2)	16 (3)
<b>ECOG performance status, n (%)</b>			
0	84 (29)	95 (33)	179 (31)
1	208 (71)	193 (67)	401 (69)
<b>Disease stage, n (%)</b>			
Stage IIIB	20 (7)	24 (8)	44 (8)
Stage IV	272 (93)	266 (92)	538 (92)
<b>Smoking status, n (%)</b>			
Current/former	231 (79)	227 (78)	458 (79)
Never	58 (20)	60 (21)	118 (20)
<b>EGFR mutation status, <sup>‡</sup> n (%)</b>			
Positive	44 (15)	38 (13)	82 (14)
<b>ALK translocation status, <sup>‡</sup> n (%)</b>			
Positive	13 (4)	8 (3)	21 (4)
<b>KRAS mutation status, <sup>‡</sup> n (%)</b>			
Positive	28 (10)	34 (12)	62 (11)
<b>Prior maintenance, n (%)</b>	122 (42)	111 (38)	233 (40)
<b>Number of prior systemic regimens, <sup>‡</sup> n (%)</b>			
1	256 (88)	259 (89)	515 (89)
2	35 (12)	31 (11)	66 (11)
<b>Type of prior systemic therapy,<sup>§</sup> n (%)</b>			

Prior platinum-based therapy	292 (100)	290 (100)	582 (100)
ALK inhibitors	1 (<1)	2 (1)	3 (1)
EGFR-TKI	29 (10)	24 (8)	53 (9)
<b>Best response to most recent prior systemic regimen (per investigator), n (%)</b>			
Complete or partial response	73 (25)	68 (23)	141 (24)
Stable disease	103 (35)	96 (33)	199 (34)
Progressive disease	111 (38)	116 (40)	227 (39)
Unknown/not reported	5 (2)	10 (3)	15 (3)

\*Includes other plus 1 patient American Indian/Alaska Native for nivolumab and 1 patient Native Hawaiian or other Pacific Islander for docetaxel.

†Mutation status (*EGFR* or *KRAS*) or *ALK* translocation status was not determined through centralized testing; it was not mandatory per the protocol, but was reported by the investigator and collected from case report forms.

‡Derived as number of lines of prior therapy received for advanced, metastatic or recurrent disease received. One patient in the nivolumab group had one prior regimen in the neo-adjuvant setting.

§Some patients may have been treated with more than 1 type of therapy.

*ALK* = anaplastic lymphoma kinase; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; *EGFR* = epidermal growth factor receptor; *KRAS* = Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog; TKI = tyrosine kinase inhibitor.

Bron: Borghaei *et al.*, 2015<sup>15</sup>

**OAK**

	Atezolizumab (n=425)	Docetaxel (n=425)	Overall (N=850)
<b>Age (years)</b>			
Median (range)	63.0 (33.0–82.0)	64.0 (34.0–85.0)	64.0 (33.0–85.0)
Age ≥65 years	190 (45%)	207 (49%)	397 (47%)
<b>Sex</b>			
Male	261 (61%)	259 (61%)	520 (61%)
Female	164 (39%)	166 (39%)	330 (39%)
<b>Race</b>			
White	302 (71%)	296 (70%)	598 (70%)
Asian	85 (20%)	95 (22%)	180 (21%)
Black	5 (1%)	11 (3%)	16 (2%)
Other*	13 (3%)	9 (2%)	22 (3%)
Unknown	20 (5%)	14 (3%)	34 (4%)
<b>ECOG performance status</b>			
0	155 (36%)	160 (38%)	315 (37%)
1	270 (64%)	265 (62%)	535 (63%)
<b>Tobacco use history</b>			
Never	84 (20%)	72 (17%)	156 (18%)
Current	59 (14%)	67 (16%)	126 (15%)
Previous	282 (66%)	286 (67%)	568 (67%)
<b>EGFR mutation</b>			
Positive	42 (10%)	43 (10%)	85 (10%)
Negative	318 (75%)	310 (73%)	628 (74%)
Unknown	65 (15%)	72 (17%)	137 (16%)
<b>EML4-ALK translocation</b>			
Positive	2 (<1%)	0	2 (<1%)
Negative	223 (52%)	201(47%)	424 (50%)
Unknown	200(47%)	224 (53%)	424 (50%)
<b>KRAS mutation</b>			
Positive	26 (6%)	33 (8%)	59 (7%)
Negative	99 (23%)	104 (24%)	203 (24%)

Unknown	300 (71%)	288 (68%)	588 (69%)
<b>Histology</b>			
Non-squamous	313 (74%)	315 (74%)	628 (74%)
Squamous	112 (26%)	110 (26%)	222 (26%)
<b>PD-L1 subgroups</b>			
TC3 or IC3	72 (17%)	65 (15%)	137 (16%)
TC2/3 or IC2/3	129 (30%)	136 (32%)	265 (31%)
TC1/2/3 or IC1/2/3 <sup>‡</sup>	241 (57%)	222 (52%)	463 (54%)
TC0 and IC0	180 (42%)	199 (47%)	379 (45%)
<b>Number of previous therapies in the locally advanced or metastatic setting</b>			
1	320 (75%)	320 (75%)	640 (75%)
2	105 (25%)	105 (25%)	210 (25%)

Data are median (range) and n (%), unless otherwise indicated. ECOG=Eastern Cooperative Oncology Group. IC=tumour-infiltrating immune cell. PD-L1=programmed death-ligand 1. TC=tumour cell.

\*Other includes American Indian, Alaska native, Hawaiian native, other Pacific Islander, other, and multiple.

<sup>‡</sup>Tumour tissue for eight patients was not evaluable for TC1/2/3 or IC1/2/3.

Bron: Rittmeyer *et al.*, 2016<sup>13</sup>

# Bijlage 3: Kwaliteit van leven

	Interventie (95% BI of ± SE)	Docetaxel (95% BI of ± SE)	Verskil t.o.v. docetaxel
<b>Vragenlijsten</b>			
RATIONALE-303 (tislelizumab) <sup>17</sup>			
<i>EORTC QLQ-C30 (global health/QoL) Δ week 18</i>	2,4 [95% BI: 0,62 tot 4,12]	-3,4 [95% BI: -6,45 tot -0,,27]	+5,7 [95% BI: 2,38 tot 9,07, p = 0,0008]
<i>EORTC QLQ-LC13 (symptom) Δ week 18</i>	-2,4 [95% BI: -3,23 tot -1,48]	4,2 [95% BI: 2,74 tot 5,75]	-6,6 [95% CI: -8,25 tot -4,95, p < 0,0001]
<i>EQ-5D-5L VAS Δ week 18</i>	Baseline: 79,4 (±13,78) Week 18: 81,4 (±13,39) Δ +1,0 (±11,89)	Baseline: 76,8 (±15,49) Week 18: 78,2 (±11,34) Δ +1,7 (±11,36)	Niet berekend
CHECKMATE-017 <sup>18</sup> (nivolumab, plaveiselcel NSCLC)**			
<i>EQ-5D VAS</i>	3,6 (± 2,4; p=0,124)	-3,6 (± 2,8; p=0,191)	+7,2 (95% BI:0,6 tot 13,8); 0,031
<i>EQ-5D utility index</i>	+0,053 (± 0,022; p=0,016)	+0,026 (± 0,030; p=0,376)	+0,027 (95% BI: -0,047 tot 0,100); 0,474
<i>LCSS ASBI</i>	-4,4 (± 1,6; p=0,006)	+1,1 (± 2,0; p=0,575)	-5,6 (95% BI: -10,5 tot -0,6); 0,028
<i>LCSS 3-IGI</i>	+9,9 (± 6,2; p=0,107)	-12,2 (± 7,9; p=0,124)	+22,2 (95% BI: 2,5 tot 41,8); 0,027
CHECKMATE 057 <sup>19</sup> (nivolumab, niet-plaveiselcel NSCLC)			
<i>EQ-5D VAS</i>	+3,8 (±1,6); 0,021	-2,1 (±1,7); 0,221	+5,9 (95% BI: 2,2 tot 9,7); 0,002
<i>EQ-5D utility index</i>	+0,035 (±0,018); 0,053	+0,002 (±0,019); 0,936	+0,034 (95% BI: -0,009 tot 0,076); 0,120

<i>LCSS ASBI</i>	-1,6 ( $\pm$ 1,2); 0,180	+4,1 (1,3); 0,001	-5,8 (95% BI: -8,5 tot -3,0); <0,001
------------------	--------------------------	-------------------	--------------------------------------

<i>LCSS 3-IGI</i>	+9,3 ( $\pm$ 4,6); 0,044	+10,9 ( $\pm$ 5,0); 0,028	+20,3 (95% BI: 9,6 tot 31,0); <0,001
-------------------	--------------------------	---------------------------	--------------------------------------

OAK (atezolizumab)<sup>20</sup>

<i>EORTC QLQ-C30 (symptom)</i>	De overkoepelende scores zijn niet gepubliceerd, enkel per symptoom. Overal werd er een afname geconstateerd in beide armen.		
--------------------------------	--	--	--

<i>EORTC QLQ-LC13 (symptom)</i>	De overkoepelende scores zijn niet gepubliceerd, enkel per symptoom. Overal werd er een afname geconstateerd in beide armen.		
---------------------------------	--	--	--

Δ Verschil t.o.v. baseline

\* Een afname in de EORTC QLQ-C30 (*syptom scale*), EORTC QLQ-LC13 (*syptom scale*) en LCSS ASBI- score kan resulteren in een verbetering van kwaliteit van leven.

Een toename in EQ-5D(-5L), EORTC QLQ-C30 (*global health/QoL scale*), EORTC QLQ-LC13 (*functioning scale*) en LCSS 3-IGI- scores kan resulteren in een verbetering van kwaliteit van leven.

\*\* Resultaten zijn middels een *Mixed-Effect Model Repeated Measures Analysis* gemodelleerd waarbij data tot aan 60 weken gebruikt is.

# Literatuur

1. EMA. SmPC tislelizumab. 2025.
2. Staatscourant (2023). Regeling van de Minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport van 22 november 2023, kenmerk 3711250-1055749-WJZ, houdende wijziging van de Regeling zorgverzekering in verband met de toepassing van de sluis op tislelizumab. 2025, from <https://zoek.officielebekendmakingen.nl/stcrt-2023-32845.html>.
3. Zorginstituut Nederland. Pakketadvies sluisgeneesmiddel nivolumab (Opdivo®) bij gevorderde (plaveiselcel) niet-kleincellige longkanker. 2015: pagina's. Geraadpleegd op via <https://www.zorginstituutnederland.nl/documenten/2015/12/08/pakketadvies-nivolumab-opdivo>.
4. Zorginstituut Nederland. Pakketadvies sluisgeneesmiddel atezolizumab (Tecentriq®) bij gemetastaseerde niet-kleincellige longkanker. 2018: pagina's. Geraadpleegd op via <https://www.zorginstituutnederland.nl/documenten/2018/02/07/pakketadvies-atezolizumab-tecentriq-bij-gemetastaseerde-niet-kleincellige-longkanker>.
5. Zorginstituut Nederland. Pakketadvies sluisgeneesmiddel pembrolizumab (Keytruda®) bij de behandeling van niet-kleincellig longkanker. 2016: pagina's. Geraadpleegd op via <https://www.zorginstituutnederland.nl/documenten/2016/12/14/pakketadvies-pembrolizumab-keytruda>.
6. Federatie Medisch Specialisten; Nederlandse Vereniging van Artsen voor Longziekten en Tuberculose. Richtlijn Niet kleincellig longcarcinoom. 2024. Geraadpleegd op 25 maart 2025 via [https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/niet\\_kleincellig\\_longcarcinoom/startpagina\\_-\\_niet\\_kleincellig\\_longcarcinoom.html](https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/niet_kleincellig_longcarcinoom/startpagina_-_niet_kleincellig_longcarcinoom.html).
7. Kanker.nl. Symptomen van longkanker. Geraadpleegd op 28 april 2025 via <https://www.kanker.nl/kankersoorten/longkanker/algemeen/symptomen-van-longkanker>.
8. Integraal kankercentrum Nederland. Locaties van uitzaaiingen. 2025. Geraadpleegd op 28 april 2025 via <https://iknl.nl/palliatieve-zorg/uitgezaaide-kanker/bijlage>.
9. American Thoracic Society. Treatment of Advanced-Stage Non-Small Cell Lung Cance. 2022. Geraadpleegd op 28 april 2025 via <https://www.thoracic.org/patients/patient-resources/resources/lung-cancer-treatment-non-small-cell-advanced.pdf>.
10. Kanker.nl. Overlevingscijfers van niet-kleincellige longkanker. 2025. Geraadpleegd op 28 april 2025 via <https://www.kanker.nl/kankersoorten/longkanker/algemeen/overlevingscijfers-van-niet-kleincellige-longkanker>.
11. Integraal kankercentrum Nederland. Cijfers over longkanker. Geraadpleegd op 28 april 2025 via <https://iknl.nl/kankersoorten/longkanker/cijfers>.
12. ESMO-MCBS. Non-Oncogene-Addicted Metastatic NSCLC 2025.
13. Rittmeyer A, Barlesi F, Waterkamp D, et al. Atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (OAK): a phase 3, open-label, multicentre randomised controlled trial. Lancet 2016; 389: 255-65.
14. Zhou C, Huang D, Fan Y, et al. Tislelizumab Versus Docetaxel in Patients With Previously Treated Advanced NSCLC (RATIONALE-303): A Phase 3, Open-Label, Randomized Controlled Trial. J Thorac Oncol 2023; 18: 93-105.
15. Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med 2015; 373: 1627-39.
16. Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med 2015; 373: 123-35.
17. Huang D, Zhou C, Barnes G, et al. The effects of tislelizumab treatment on the health-related quality of life of patients with advanced non-small cell lung cancer. Cancer Med 2023; 12: 17403-12.
18. Reck M, Taylor F, Penrod JR, et al. Impact of Nivolumab versus Docetaxel on Health-Related Quality of Life and Symptoms in Patients with Advanced Squamous Non-Small Cell Lung Cancer: Results from the CheckMate 017 Study. J Thorac Oncol 2018; 13: 194-204.
19. Reck M, Brahmer J, Bennett B, et al. Evaluation of health-related quality of life and symptoms in patients with advanced non-squamous non-small cell lung cancer treated with nivolumab or docetaxel in CheckMate 057. Eur J Cancer 2018; 102: 23-30.
20. Bordoni R, Ciardiello F, von Pawel J, et al. Patient-Reported Outcomes in OAK: A Phase III Study of Atezolizumab Versus Docetaxel in Advanced Non-Small-cell Lung Cancer. Clin Lung Cancer 2018; 19: 441-9.e4.
21. EMA. EPAR tislelizumab. 2023.

22. Wu YL, Lu S, Cheng Y, et al. Nivolumab Versus Docetaxel in a Predominantly Chinese Patient Population With Previously Treated Advanced NSCLC: CheckMate 078 Randomized Phase III Clinical Trial. *J Thorac Oncol* 2019; 14: 867-75.
23. Hida T, Kaji R, Satouchi M, et al. Atezolizumab in Japanese Patients With Previously Treated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: A Subgroup Analysis of the Phase 3 OAK Study. *Clin Lung Cancer* 2018; 19: e405-e15.
24. Girard N, Han JY, Soo RA, et al. Comparative effectiveness and safety of tislelizumab versus other anti-PD-(L)1 agents in first- and subsequent lines in locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer: Systematic literature review and network meta-analysis. *Lung Cancer* 2025; 201: 108450.
25. EMA. SmPC nivolumab. 2020.
26. EMA. SmPC atezolizumab. 2022.



# Budgetimpactanalyse van tislelizumab (Tevimbra®) voor de behandeling van volwassen patiënten met lokaal gevorderde of gemetastaseerde niet-kleincellige longkanker (NSCLC) na eerdere op platina gebaseerde therapie

Voor beoordeling in het kader van de initiële beoordeling van specialistische geneesmiddelen

Definitief

| 3 februari 2026

30

# Colofon

Zaaknummer	2024040658
Contactpersoon	Mevr. N. Stam, Plaatsvervangend secretaris Wetenschappelijke Adviesraad Commissie Geneesmiddelen (WAR-CG)
Contactgegevens	<a href="mailto:vragen@zinl.nl">vragen@zinl.nl</a> 020-7978227
Auteur(s)	Mevr. Dr. H.A. Geuzinge
Directie	Onderzoek, Ontwikkeling en Geneesmiddelen Team Geneesmiddelen
Fabrikant	BeONe Medicines

# Inhoudsopgave

	<b>Colofon</b>	<b>2</b>
<b>1</b>	<b>Inleiding</b>	<b>4</b>
1.1	Geregistreerde indicatie	4
1.2	Plaats in het behandelalgoritme	4
<b>2</b>	<b>Uitgangspunten</b>	<b>6</b>
2.1	Aantal patiënten	6
2.1.1	Incidentie	6
2.1.2	Declaratiedata	6
2.2	Marktpenetratie	7
2.3	Substitutie	7
2.4	Kosten per patiënt per jaar	7
2.4.1	Tislelizumab	7
2.4.2	Pembrolizumab	7
2.4.3	Nivolumab	7
2.5	Aannames	8
<b>3</b>	<b>Budgetimpact</b>	<b>9</b>
<b>4</b>	<b>Conclusie</b>	<b>10</b>
<b>5</b>	<b>Referenties</b>	<b>11</b>

# 1 Inleiding

In dit rapport wordt de budgetimpact geraamd van opname van tislelizumab (Tevimbra®) in het verzekerde pakket voor de behandeling van volwassen patiënten met lokaal gevorderde of gemetastaseerde niet-kleincellige longkanker na eerdere op platina gebaseerde therapie. Uitgangspunten voor deze budgetimpactanalyse (BIA) zijn: de geregistreerde indicatie, het potentiële aantal patiënten dat in aanmerking komt, de apotheekinkoopprijs (AIP), de dosering, de duur van de behandeling en mogelijke substitutie van de huidige behandeling. Er wordt alleen rekening gehouden met geneesmiddelenkosten. Mogelijke extra kosten of besparingen ten laste van het bredere gezondheidsbudget worden dus buiten beschouwing gelaten in de berekeningen.

Er wordt uitgegaan van de patiëntendoelgroep waarvoor Zorginstituut Nederland heeft aangegeven dat de behandeling een therapeutische gelijke waarde heeft ten opzichte van de vergelijkende behandeling (zie het farmacotherapeutisch rapport).

## 1.1 Geregistreerde indicatie

Tislelizumab (Tevimbra®) is geregistreerd voor verschillende indicaties binnen niet-kleincellige longkanker (NSCLC), adenocarcinoom van de maag of gastro-oesofageale overgang (G/GEJ) en slokdarm-plaveiselcelcarcinoom (OSCC).<sup>[1]</sup>

De geregistreerde indicatie van de voorliggende vergoedingsaanvraag betreft tislelizumab als monotherapie voor de behandeling van volwassen patiënten met lokaal gevorderde of gemetastaseerde NSCLC na eerdere op platina gebaseerde therapie. Patiënten met EGFR-mutatie of ALK positieve NSCLC moeten ook doelgerichte therapieën hebben gekregen voordat zij tislelizumab krijgen.<sup>[1]</sup>

## 1.2 Plaats in het behandelalgoritme

Patiënten met NSCLC kunnen verschillende behandelingen krijgen. Hierin spelen de gezondheid van de patiënt (performance score), eventuele aanwezige mutaties in de kankercellen en eerdere behandelingen een rol. In de richtlijn wordt de behandeling per stadium beschreven.

Tislelizumab krijgt een plaats in de behandeling van patiënten met stadium IIIB-IV NSCLC die eerdere platina gebaseerde therapie hebben gehad.

### **Patiënten zonder EGFR-mutaties/ALK-fusies**

Op basis van de huidige behandelrichtlijn krijgen patiënten met deze stadia NSCLC en een performance score van 0-1 in de eerste lijn pembrolizumab monotherapie (bij PD-L1  $\geq 50\%$ ) of chemo-immunotherapie (platinum-pemetrexed-pembrolizumab; carboplatine-paclitaxel-bevacizumab-atezolizumab of carboplatine-paclitaxel-pembrolizumab). Bij patiënten met een performance score van 2 of contra-indicaties voor immunotherapie kan chemotherapie overwogen worden.<sup>[2]</sup> De meeste patiënten worden dus al in de eerste lijn met immuuntherapie behandeld.

In de tweede lijn wordt bij performance score 0-1 nivolumab, pembrolizumab of atezolizumab aanbevolen indien er geen contra-indicaties zijn en indien er in de eerste lijn geen immunotherapie is ingezet. Bij performance score 2 moet primair behandeling met chemotherapie of *best supportive care* na platinum doublet als eerste therapie overwogen worden. Patiënten met een performance score 3 krijgen *best supportive care*. Wanneer de performance status door de maligniteit wordt veroorzaakt kan ook een doelgerichte behandeling overwogen worden.<sup>[2]</sup>

### **Patiënten met EGFR-mutaties/ALK-fusies**

Patiënten met ongeneeslijk NSCLC met EGFR exon 19/21 mutatie worden in de eerste lijn met een EGFR-tyrosinekinaseremmer behandeld (doorgaans osimertinib of erlotinib-ramucirumab).

Patiënten met een ALK-translocatie worden in de eerste lijn met een ALK-tyrosinekinaseremmer behandeld, bij voorkeur met alectinib, brigatinib of lorlatinib. In de tweede lijn kan er vervolgens een andere tyrosinekinaseremmer worden gebruikt.<sup>[2]</sup>

### **Overige zeldzame mutaties**

De richtlijn heeft ook aanbevelingen voor doelgericht behandelingen voor stadium IIIB-IV met zeldzame mutaties in de eerste lijn. Na deze doelgerichte behandelingen, worden de behandelingen aanbevolen die eerder in deze paragraaf zijn beschreven.<sup>[2]</sup>

### **Plaats van tislelizumab**

Tislelizumab is net als nivolumab, pembrolizumab en atezolizumab een PD-(L)1 remmer. Daarmee heeft tislelizumab een plek in de tweede lijn voor patiënten met een performance score van 0-1 die géén EGFR-mutatie of ALK-fusies hebben.

Voor patiënten die wél een EGFR-mutatie of ALK-fusies hebben, heeft tislelizumab een plaats ná de tweede lijn omdat deze patiënten in de eerste lijn doorgaans met een tyrosinekinaseremmer behandeld worden.

## 2 Uitgangspunten

### 2.1 Aantal patiënten

#### 2.1.1 Incidentie

In 2024 werden er 10.040 mensen gediagnosticeerd met NSCLC. Ongeveer 22% (n=2.236) hiervan had stadium III bij diagnose en ongeveer 50% (n=5.019) stadium IV.<sup>[3]</sup> Patiënten kunnen ook op een later moment, na diagnose in een vroeg stadium, nog gevorderd of gemetastaseerd (stadium IIIB-IV) NSLCL ontwikkelen.

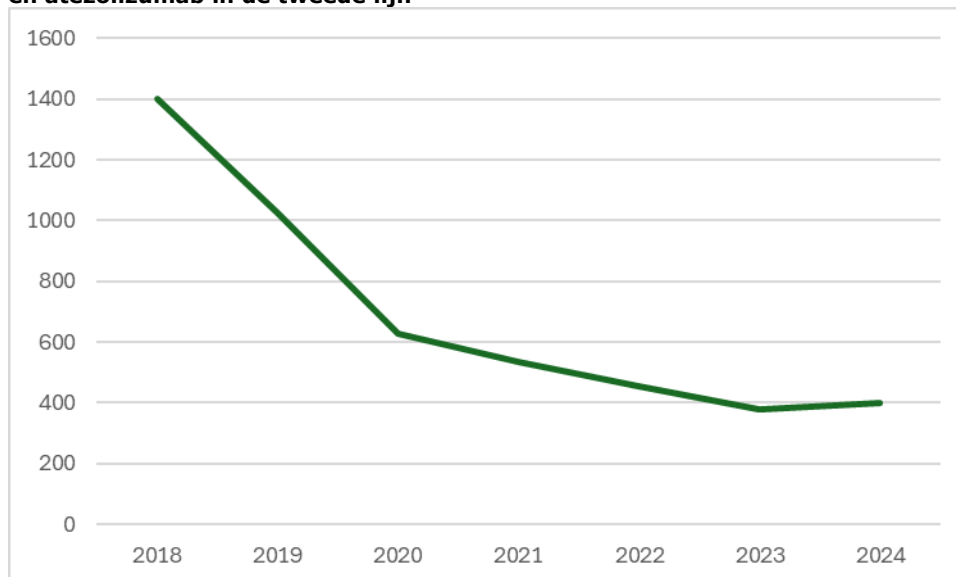
In deze BIA wordt echter niet gerekend met deze NKR-cijfers omdat er gebruik gemaakt wordt van declaratiegegevens.

Prevalente patiënten zijn niet relevant voor deze BIA omdat prevalentie patiënten, die al gebruik hebben gemaakt van nivolumab, pembrolizumab en atezolizumab in de tweede lijn, daarna niet nog tislelizumab zullen gaan krijgen.

#### 2.1.2 Declaratiedata

Om een inschatting te maken van het aantal patiënten wat in de tweede lijn gebruik zal gaan maken van tislelizumab, maakt het Zorginstituut in deze BIA gebruik van declaratiedata. Deze declaratiedata zijn niet openbaar beschikbaar. Er is gekeken naar het aantal patiënten dat per jaar start met nivolumab, pembrolizumab of atezolizumab in de tweede lijn (indicatiecodes 396, 570 en 1533) in de periode 2018-2024. Hierin is te zien dat het aantal patiënten dat een van deze monotherapieën start flink terug is gelopen over de tijd: van 1400 starters in 2018 naar 400 starters in 2024. Dit is weergegeven in **figuur 1**. In de laatste 3 jaar is het aantal starters redelijk stabiel gebleven. In deze BIA gaat het Zorginstituut dan ook uit van een gelijk blijvend aantal starters voor de komende jaren, wat gelijk is aan het gemiddelde van 2022-2024: namelijk **412** starters.

**Figuur 1: aantal patiënten dat per jaar start met de monotherapieën nivolumab, pembrolizumab en atezolizumab in de tweede lijn**



Gegevens afkomstig uit de Vektisdata. Indicatiecodes 396, 570 en 1533 bij elkaar opgeteld.

396: Nivolumab als monotherapie voor de behandeling van lokaal gevorderd of gemetastaseerd niet-kleincellige longkanker (NSCLC, Non-Small Cell Lung Cancer), na eerdere behandeling met chemotherapie bij volwassenen.

570: Pembrolizumab als monotherapie voor de behandeling van lokaal gevorderd of gemetastaseerd niet-kleincellig longcarcinoom (NSCLC) bij volwassenen met tumoren die PD-L1-expressie vertonen met een *tumour proportion score* (TPS)  $\geq 1\%$  en die ten minste één eerdere chemotherapie hebben ondergaan.

Patiënten met EGFR- of ALK-positieve tumormutaties moeten tevens een hierop gerichte behandeling hebben ondergaan vóór behandeling met dit middel.

1533: Atezolizumab als monotherapie voor de behandeling van volwassen patiënten met lokaal gevorderd of gemetastaseerd niet-kleincellige longkanker (NSCLC) na eerdere behandeling met chemotherapie.

Patiënten met EGFR-gemuteerd of ALK-positief NSCLC moeten ook doelgerichte behandelingen hebben ontvangen voor ze dit geneesmiddel krijgen.

## 2.2 Marktpenetratie

Het Zorginstituut verwacht een lage marktpenetratie voor tislelizumab. Uit de declaratiedata blijkt dat er veel gebruik wordt gemaakt van pembrolizumab, wat de eerste beschikbare monotherapie was. Atezolizumab, de monotherapie die als laatste beschikbaar is gekomen, heeft een beperkt marktaandeel. Het Zorginstituut gaat uit van een marktpenetratie van 2,5%, 5% en 7,5% in respectievelijk jaar 1, 2 en 3. Aangezien het patent van pembrolizumab waarschijnlijk rond 2028-2030 zal verlopen, zou dit ervoor kunnen zorgen dat de prijzen daarvan gaan dalen en dat het marktaandeel van pembrolizumab groter wordt.<sup>[4, 5]</sup> Hierdoor zou de marktpenetratie van tislelizumab mogelijk nog lager uit kunnen vallen.

## 2.3 Substitutie

Tislelizumab komt op dezelfde plaats als de monotherapieën pembrolizumab, nivolumab en atezolizumab in het behandelalgoritme. De verdeling van deze drie middelen wordt gebaseerd op declaratiedata. Uit declaratiedata van 2024 blijkt dat er door de starters voornamelijk gebruik werd gemaakt van pembrolizumab (65%), gevolgd door nivolumab (31%). De overige 4% van de starters maakte gebruik van atezolizumab. Gezien het kleine percentage atezolizumab, heeft het Zorginstituut ervoor gekozen om in deze BIA alleen te rekenen met substitutie van pembrolizumab en nivolumab. Door de verdeling her te berekenen om te zorgen dat er nog steeds 100% substitutie plaatsvindt in de berekening, wordt de volgende verdeling toegepast: **68%** pembrolizumab en **32%** nivolumab.

## 2.4 Kosten per patiënt per jaar

In de berekeningen van de kosten per patiënt per jaar wordt uitgegaan van 100% therapietrouw. Aangezien het vergelijkbare middelen betreft, wordt aangenomen dat de behandelduur van alle drie de middelen gelijk aan elkaar is. De registratiehouder heeft niet-gepubliceerde gegevens aangeleverd omtrent de gemiddelde behandelduur van tislelizumab. Dit kwam uit op een gemiddelde van 49,4 weken (=345,8 dagen). In deze BIA wordt pragmatisch aangenomen dat de behandelduren van alle drie de behandelingen gelijk aan elkaar zijn.

### 2.4.1 Tislelizumab

De aanbevolen dosering tislelizumab is 200 mg eens per 3 weken of 400 mg eens per 6 weken, intraveneus.<sup>[1]</sup> Tislelizumab komt beschikbaar in flacons met 100 mg concentraat voor infusie. De apotheekinkoopprijs (AIP) bedraagt €2.013,30 per flacon. De kosten per patiënt per behandeling bedragen €66.304,68  $((345,8/21)*2*€2.013,30)$ .

### 2.4.2 Pembrolizumab

Pembrolizumab monotherapie dient elke 3 weken intraveneus 200 mg of elke 6 weken 400 mg toegediend te worden.<sup>[6]</sup> Het is beschikbaar in 25 mg/ml flacons 4 ml met een AIP van €2.624,38.<sup>[7]</sup> De kosten per patiënt per behandeling bedragen hiermee €86.429,58  $((345,8/21)*2*€2.624,38)$ . Er geldt echter een financieel arrangement voor pembrolizumab dus de daadwerkelijk betaalde prijzen liggen lager. Daarnaast is het van belang om te vermelden dat het patent van pembrolizumab waarschijnlijk halverwege 2028 zal verlopen, waarna de prijzen mogelijk kunnen gaan dalen.

### 2.4.3 Nivolumab

Nivolumab kan zowel subcutaan als intraveneus toegediend worden met verschillende doseringen en doseringsintervallen.<sup>[8]</sup> Elk regime komt uit op dezelfde kosten. Om deze reden wordt hier één doseringsregime uitgewerkt: 480 mg intraveneus elke 4 weken. De AIP van één flacon met 240 mg infusievloeistof bedraagt €2.430,14.<sup>[7]</sup> De kosten per patiënt per

behandeling bedragen hiermee €60.024,46  $((345,8/14)*2*€2.430,14)$ . Er geldt echter een financieel arrangement voor nivolumab dus de daadwerkelijk betaalde prijzen liggen lager.

In **tabel 2** staat een overzicht van de kosten van de verschillende behandelingen. Aangezien in deze BIA wordt aangenomen dat patiënten gemiddeld halverwege het jaar de behandeling starten, zijn in de tabel ook de kosten uitsplits naar de eerste 6 maanden en de vervolgmaanden.

**Tabel 2: Kosten per patiënt van tislelizumab, pembrolizumab en nivolumab**

	Kosten hele behandeling	Kosten gedurende de eerste 6 maanden	Kosten gedurende vervolgmaanden
Tislelizumab	€66.305	€34.993	€31.312
Pembrolizumab	€86.430	€45.614	€40.815
Nivolumab	€60.024	€31.679	€28.346
Gewogen gemiddelde pembrolizumab (68%) en nivolumab (32%)	€77.881	€41.102	€36.778

In deze berekeningen is uitgegaan van lijstprijzen. Dit zijn niet de daadwerkelijk betaalde prijzen.

Er wordt in deze BIA geen rekening gehouden met het eigen risico en/of eigen bijdragen.

## 2.5 Aannames

De berekeningen zijn gebaseerd op de volgende aannames:

- Er zijn jaarlijks 412 patiënten die een behandeling met tislelizumab, pembrolizumab of nivolumab monotherapie starten.
- Patiënten worden gemiddeld halverwege het jaar gediagnosticeerd en starten daarom de behandeling ook gemiddeld halverwege het jaar.
- Er wordt uitgegaan van lijstprijzen. Onderhandelde prijzen die daadwerkelijk betaald worden zijn niet openbaar en worden dus ook niet meegenomen in de berekeningen.
- De behandelduur van tislelizumab, pembrolizumab en nivolumab is gemiddeld 49,4 weken.
- Er wordt uitgegaan van een marktpenetratie van 2,5%, 5% en 7,5% in respectievelijk jaar 1, 2 en 3.

## 3 Budgetimpact

In **tabel 3** staat een overzicht van het macrokostenbeslag en de totale budgetimpact wanneer tislelizumab (Tevimbra®) aan het bestaande behandelingsarsenaal wordt toegevoegd voor monotherapie voor de behandeling van volwassen patiënten met lokaal gevorderde of gemetastaseerde NSCLC na eerdere op platina gebaseerde therapie. In de tabel zijn alleen de geneesmiddelenkosten meegenomen. Mogelijke extra kosten of besparingen daarbuiten zijn hierbij buiten beschouwing gelaten.

Het macrokostenbeslag van tislelizumab bedraagt €349.931 in jaar 1, €1,0 miljoen in jaar 2 en €1,7 miljoen in jaar 3. Op basis van de lijstprijzen, treedt er een kostenbesparing op wanneer rekening wordt gehouden met substitutie. Deze besparing komt uit op €304.189 in jaar 3.

**Tabel 3: budgetimpact**

	Jaar 1	Jaar 2	Jaar 3
Marktpenetratie	2,5%	5%	7,5%
Aantal patiënten dat de behandeling start	10	21	31
Kosten tislelizumab	€349.931	€1.047.971	€1.742.329
Kosten substitutie	€411.024	€1.230.933	€2.046.518
<b>Budgetimpact</b>	<b>-€61.094</b>	<b>-€182.963</b>	<b>-€304.189</b>

## 4 Conclusie

Naar verwachting zullen er maximaal 31 patiënten met lokaal gevorderde of gemetastaseerde NSCLC na eerdere op platina gebaseerde therapie per jaar starten met tislelizumab. De kosten per patiënt per behandeling bedragen €66.305. Er vindt substitutie plaats van pembrolizumab en nivolumab, waarvan de kosten per patiënt per jaar respectievelijk €86.430 en €60.024 bedragen, uitgaande van de lijstprijzen.

In jaar 3 bedraagt het macrokostenbeslag van tislelizumab €1,7 miljoen. Er treedt een kostenbesparing op wanneer rekening wordt gehouden met substitutie en wanneer er uit wordt gegaan van de lijstprijzen. Deze besparing komt uit op €304.189 in jaar 3.

Er bestaat met name onzekerheid over daadwerkelijk betaalde prijzen van pembrolizumab en nivolumab. Hierdoor zal de budgetimpact in de werkelijkheid hoger uit vallen.

## 5 Referenties

1. EMA. SmPC Tevimbra. 2025. Via
2. Federatie Medisch Specialisten (2025). Richtlijn niet kleincellig longcarcinoom. Retrieved 1 december 2025, Via [https://richtlijnendatabase.nl/richtlijn/niet\\_kleincellig\\_longcarcinoom/niet\\_kleincellig\\_longcarcinoom.html](https://richtlijnendatabase.nl/richtlijn/niet_kleincellig_longcarcinoom/niet_kleincellig_longcarcinoom.html).
3. Nederlandse kankerregistratie (NKR) (2025). Incidentie maagcarcinoom. Retrieved 1 december 2025, Via [nkr-cijfers.iknl.nl](http://nkr-cijfers.iknl.nl).
4. Zorginstituut Nederland (2025). Overzicht patentverloop dure geneesmiddelen. Via [https://www.horizonscangeneesmiddelen.nl/static/prozin\\_bijlage/6a470528-56f9-4971-b8ff-31f05a32648f-overzicht-patentverloop-dure-geneesmiddelen-april-2025.pdf](https://www.horizonscangeneesmiddelen.nl/static/prozin_bijlage/6a470528-56f9-4971-b8ff-31f05a32648f-overzicht-patentverloop-dure-geneesmiddelen-april-2025.pdf).
5. Zorginstituut Nederland (2023). Overzicht patentverloop dure geneesmiddelen. Via [https://www.horizonscangeneesmiddelen.nl/static/prozin\\_bijlage/b0ea2de0-da7c-49d7-880f-b13ac1a2c457-overzicht-patentverloop-dure-geneesmiddelen-01--2023.pdf](https://www.horizonscangeneesmiddelen.nl/static/prozin_bijlage/b0ea2de0-da7c-49d7-880f-b13ac1a2c457-overzicht-patentverloop-dure-geneesmiddelen-01--2023.pdf).
6. EMA. SmPC Keytruda. 2025. Via
7. Z-index. G-standaard november 2025 2025.
8. EMA. SmPC Opdivo. 2025. Via