



> Retouradres Postbus 320, 1110 AH Diemen

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

2026010251

Datum 12 mei 2026  
Betreft Pakketadvies sluisgeneesmiddel durvalumab (Imfinzi®) voor  
kleincellige longkanker

**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 +31 (0)20-7978227

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

**Onze referentie**  
2026010251

Geachte mevrouw Hermans,

Zorginstituut Nederland adviseert u over de beoordeling van durvalumab (Imfinzi®) voor de eerstelijnsbehandeling van uitgebreide kleincellige longkanker (ES-SCLC). Aanleiding voor dit advies vormde de plaatsing van durvalumab in de pakquetsluit voor dure geneesmiddelen. Het Zorginstituut adviseert u om durvalumab voor ES-SCLC niet op te nemen in het basispakket, tenzij de nettoprijs na succesvolle prijsonderhandelingen met minstens 60% wordt gereduceerd.

Kleincellige longkanker (SCLC) is een agressieve vorm van longkanker die vaak wordt veroorzaakt door roken. De ziekte wordt onderverdeeld in beperkt stadium (LS-SCLC) en uitgebreid stadium (ES-SCLC). Bij uitgebreid stadium kan de tumor niet meer behandeld worden met radiotherapie en zijn er vaak uitzaaiingen naar andere organen. Jaarlijks worden er in Nederland ongeveer 1.125 patiënten met ES-SCLC gediagnosticeerd. Deze patiënten zijn gemiddeld 68 jaar. De mediane overleving van patiënten met ES-SCLC is minder dan 1 jaar. Op dit moment worden deze patiënten in Nederland behandeld met chemotherapie (carboplatine of cisplatine in combinatie met etoposide). Durvalumab is een PD1-remmer die toegevoegd kan worden aan deze chemotherapie.

#### Geregistreerde indicatie

Durvalumab (Imfinzi®) in combinatie met etoposide en carboplatine of cisplatine is geïndiceerd voor de eerstelijnsbehandeling van volwassen patiënten met ES-SCLC.

Durvalumab is daarnaast geregistreerd voor andere vormen van (long)kanker, welke buiten beschouwing van deze beoordeling vallen. Voor de behandeling van niet-kleincellige longkanker (NSCLC) wordt durvalumab vergoed en is een financieel arrangement afgesloten. Het Zorginstituut beoordeelt momenteel ook de inzet van durvalumab bij LS-SCLC, en bij hepatocellulair carcinoom in combinatie met tremelimumab. In de toekomst worden nog meer indicatieuitbreidingen van durvalumab verwacht.

### Claim registratiehouder

Durvalumab heeft in combinatie met chemotherapie een meerwaarde ten opzichte van de standaardbehandeling met chemotherapie bij de geregistreerde indicatie.

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

### **Pakketadvies**

Het Zorginstituut adviseert u om durvalumab voor de eerstelijnsbehandeling van volwassen patiënten met ES-SCLC en ECOG PS1 0-1 niet op te nemen in het basispakket, tenzij de prijs na succesvolle prijsonderhandelingen met minstens 60% kan worden gereduceerd. Het Zorginstituut heeft vastgesteld dat durvalumab bij genoemde indicatie voldoet aan het wettelijk criterium 'stand van de wetenschap en praktijk' en dat er sprake is van een meerwaarde ten opzichte van de standaardbehandeling met chemotherapie. De kosteneffectiviteit is op basis van de beschikbare data echter ongunstig.

### **Datum**

12 mei 2026

### **Onze referentie**

2026010251

Het Zorginstituut adviseert om bij de prijsonderhandelingen van durvalumab ook rekening te houden met de uitgangspunten van het advies omtrent financiële arrangementen voor de andere PD-(L)1-remmers. Daarnaast moet rekening worden gehouden met concurrentie, aangezien serplulimab (Hetronify®) zeer recent voor dezelfde indicatie is beoordeeld door het Zorginstituut<sup>2</sup>. Ook voor serplulimab is een meerwaarde ten opzichte van de standaardbehandeling met chemotherapie geconcludeerd bij dezelfde indicatie. De beoordelingen van durvalumab en serplulimab liepen vrijwel gelijktijdig. In de studies en de beoordelingen van deze middelen kon maar in beperkte mate rekening worden gehouden met deze ontwikkelingen. Het Zorginstituut heeft daarom zowel de kosteneffectiviteit van durvalumab als serplulimab ten opzichte van de huidige standaardbehandeling bepaald. Toch zullen serplulimab en durvalumab met elkaar concurreren in de praktijk wanneer beide behandelingen beschikbaar komen. De beroepsgroep heeft aangegeven geen klinisch relevante verschillen in de praktijk te verwachten tussen serplulimab en durvalumab bij ES-SCLC.

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>3</sup>: effectiviteit<sup>4</sup>, kosteneffectiviteit<sup>5</sup>, noodzakelijkheid<sup>6</sup> en

---

<sup>1</sup> *Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status*. Schaal waarmee het functioneringsniveau en de fitheid van patiënten met kanker wordt gemeten. ECOG PS 0-1 betreft relatief fitte patiënten.

<sup>2</sup> [Advies - niet vergoeden serplulimab \(Hetronify®\) voor de behandeling van bepaalde patiënten met kleincellige longkanker | Zorginstituut Nederland](#)

<sup>3</sup> Pakketbeheer in de praktijk 4 (2023). Zorginstituut Nederland, Diemen. Via [www.zorginstituutnederland.nl](http://www.zorginstituutnederland.nl).

<sup>4</sup> Beoordeling Stand van de Wetenschap en Praktijk (2023). Zorginstituut Nederland. Via [www.zorginstituutnederland.nl](http://www.zorginstituutnederland.nl).

<sup>5</sup> [Rapport kosteneffectiviteit van zorg \(2024\)](#) Zorginstituut Nederland, Diemen. Via [www.zorginstituutnederland.nl](http://www.zorginstituutnederland.nl).

<sup>6</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).

uitvoerbaarheid<sup>7</sup>. De Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) adviseert het Zorginstituut over de (wetenschappelijke) onderbouwing en de conclusie van de beoordeling. Belanghebbende partijen worden tijdens het proces geconsulteerd.

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

### Integrale weging pakketcriteria

#### *Effectiviteit*

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

In de gerandomiseerde studie (RCT) CASPIAN is durvalumab in combinatie met chemotherapie direct vergeleken met chemotherapie bij relatief fitte patiënten (ECOG PS 0-1) met ES-SCLC. Uit de studie blijkt dat 27 maanden na de start van de behandeling nog 20,7% van de patiënten die durvalumab in combinatie met chemotherapie had ontvangen in leven was ten opzichte van slechts 9,3% van de patiënten die alleen chemotherapie had ontvangen. De toevoeging van durvalumab aan chemotherapie zorgt dus voor een klinisch relevant effect op de overleving.

#### **Datum**

12 mei 2026

#### **Onze referentie**

2026010251

De toevoeging van durvalumab aan chemotherapie zorgt niet voor een klinisch relevante toename van ernstige ongunstige effecten of stakers vanwege ongunstige effecten. Ook zijn er geen aanwijzingen dat de kwaliteit van leven wordt beïnvloed door durvalumab. De bijwerkingen van durvalumab zijn voornamelijk immuun gerelateerd en worden door de beroepsgroep beschouwd als acceptabel.

Het Zorginstituut heeft, daarbij geadviseerd door de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR), geconcludeerd dat durvalumab in combinatie met chemotherapie als eerstelijnsbehandeling van volwassen patiënten met ES-SCLC en ECOG PS 0-1 voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk en daarbij een meerwaarde heeft ten opzichte van de standaardbehandeling met chemotherapie.

#### *Kosteneffectiviteit*

De kosteneffectiviteitsanalyse van de registratiehouder is van voldoende kwaliteit en kan gebruikt worden voor besluitvorming. De ICER bedraagt €144.603 per gewonnen QALY voor durvalumab in combinatie met chemotherapie ten opzichte van de standaardbehandeling met chemotherapie. De kosteneffectiviteitsschatting ligt boven de voor deze aandoening relevant geachte referentiewaarde van €80.000 per gewonnen QALY en durvalumab is daarom geen kosteneffectieve interventie. De prijs van durvalumab moet met ten minste 60% zakken om kosteneffectief te zijn.

#### *Uitvoerbaarheid*

#### *Budgetimpactanalyse*

Het Zorginstituut schat in dat 394 patiënten met durvalumab voor genoemde indicatie worden behandeld in jaar 3 na opname in het pakket. De totale kosten per patiënt komen op basis van de lijstprijs uit op €50.644 bij een gemiddelde behandelduur van 7,5 maanden. Dit resulteert in een macrokostenbeslag van €20 miljoen in het derde jaar. Er is geen sprake van substitutie, aangezien durvalumab wordt toegevoegd aan de standaardbehandeling met chemotherapie.

---

<sup>7</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).

De budgetimpact van durvalumab zal lager uitvallen indien zowel serplumab als durvalumab beschikbaar komen. Hoe de precieze marktverdeling tussen beide middelen zal zijn, is onzeker.

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

*Prijsarrangementen PD(L)1-remmers*

PD-(L)1-remmers zijn voor meerdere indicaties geregistreerd en vergoed. In 2023 heeft het Zorginstituut geadviseerd<sup>8</sup> om, gezien de huidige uitgaven en verwachte stijging van de macrokosten aan deze middelen, per product een centraal onderhandeld financieel (vervolg)arrangement af te sluiten. Het is de verwachting dat er nog meer indicatieuitbreidingen van durvalumab zullen volgen. Voortbordurend op het eerdere advies rondom de PD-(L)1-remmers, adviseert het Zorginstituut om hier rekening mee te houden bij het afsluiten van het financiële arrangement.

**Datum**  
12 mei 2026

**Onze referentie**  
2026010251

Wij vertrouwen erop u hiermee voldoende te hebben geïnformeerd.

Hoogachtend,



M.J. Janssen  
*Voorzitter Raad van Bestuur*

**Bijlagen:**

- Farmacotherapeutisch rapport
- Budgetimpactanalyse
- Farmaco-economisch rapport

---

<sup>8</sup> [Advies PD-\(L\)1-remmers voor de behandeling van kanker | Zorginstituut Nederland](#)



Zorginstituut Nederland

# Farmacotherapeutisch rapport durvalumab (Imfinzi®) bij de behandeling van uitgebreid kleincellig longkanker (ES-SCLC)

Onderdeel van de initiële beoordeling van specialistische  
geneesmiddelen

Definitief | 30 april 2026

# Colofon

Zaaknummer	2025014917
Contactpersoon	A. van der Waal Manager Geneesmiddelen
Contactgegevens	<a href="mailto:vrAGEN@zinl.nl">vrAGEN@zinl.nl</a> 020-7978227
Directie	Onderzoek, Ontwikkeling en Geneesmiddelen Team Geneesmiddelen

# Inhoudsopgave

	<b>Colofon</b>	<b>2</b>
	<b>Afkortingen</b>	<b>5</b>
	<b>Samenvatting</b>	<b>6</b>
<b>1</b>	<b>Inleiding</b>	<b>7</b>
1.1	Aanleiding	7
1.2	Achtergronden	8
1.2.1	Aandoening	8
1.2.2	Symptomen en ernst	9
1.2.3	Prevalentie en incidentie	9
1.2.4	Standaardbehandeling of gebruikelijke behandeling	9
<b>2</b>	<b>Methode systematisch literatuuronderzoek</b>	<b>12</b>
2.1	Vraagstelling	12
2.1.1	PICO	12
2.1.2	Studieopzet en passend onderzoek	12
2.1.3	Uitkomsten en klinische relevantiegrenzen	12
2.2	Zoekstrategie	14
2.3	Selectiecriteria	14
<b>3</b>	<b>Resultaten</b>	<b>15</b>
3.1	Resultaten literatuursearch	15
3.2	Kenmerken geïncludeerde studies	15
3.3	Gunstige effecten interventie	16
3.3.1	Overige overwegingen	19
3.4	Ongunstige effecten	23
3.4.1	Overige overwegingen	24
3.5	Ervaring	24
3.6	Toepasbaarheid	25
3.7	Gebruiksgemak	25
<b>4</b>	<b>Eindbeoordeling</b>	<b>26</b>
4.1	Bespreking relevante aspecten	26
4.1.1	Geregistreerde indicatie, plaatsbepaling en claim van registratiehouder	26
4.1.2	Werkingsmechanisme	26
4.1.3	Effectiviteitsargumenten	26
4.1.4	Passend onderzoek argumenten	27
4.1.5	Medische argumenten	27
4.1.6	Afweging relevante aspecten	27
4.2	Eindconclusie	27
<b>5</b>	<b>Farmacotherapeutisch Kompas</b>	<b>28</b>
5.1	Oud advies	28
5.2	Nieuw advies	28
	<b>Bijlage 1: Zoekstrategie</b>	<b>29</b>
	<b>Bijlage 2: Overzicht geïncludeerde studies</b>	<b>30</b>
	<b>Bijlage 3: Overzicht gebruikte richtlijnen en standaarden</b>	<b>32</b>

<b>Bijlage 4: Baseline tabel</b>	<b>33</b>
<b>Bijlage 5: Beoordeling risico op bias</b>	<b>34</b>
<b>Bijlage 6: GRADE evidence profiel</b>	<b>35</b>
<b>Literatuur</b>	<b>38</b>

# Afkortingen

<b>Afkorting</b>	<b>Omschrijving</b>
AJCC	<i>American Joint Committee on Cancer</i>
BI	<i>Betrouwbaarheidsinterval</i>
CHMP	<i>Committee for Medicinal Products for Human Use</i>
CieBOM	<i>Commissie Beoordeling Oncologische Middelen</i>
ECOG PS	<i>Eastern Cooperative Oncology Group performance status</i>
EMA	<i>European Medicine Agency</i>
EORTC-QLQ	<i>European Organisation for the Research of Cancer Quality of Life Questionnaire Core</i>
ES-SCLC	<i>Extensive stage (gevorderd) kleincellige longkanker</i>
EPAR	<i>European public assessment reports</i>
FU	<i>Follow up</i>
GHS	<i>Global health status</i>
GRADE	<i>Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i>
HR	<i>Hazard ratio</i>
IgG	<i>Monoklonaal immunoglobuline G</i>
ITT	<i>Intention to treat</i>
LS-SCLC	<i>Limited-stage (beperkt stadium) kleincellige longkanker</i>
MMRM	<i>Mixed model for repeated measures</i>
MID	<i>Minimaal relevant verschil (minimal important difference)</i>
NMA	<i>Netwerkmata-analyses</i>
NVALT	<i>Nederlandse Vereniging van Artsen voor Longziekten en Tuberculose</i>
ORR	<i>Objectieve response rate</i>
OS	<i>Overall survival (algehele overleving)</i>
PD	<i>Programmed death</i>
PFS	<i>Progressievrije overleving</i>
QoL	<i>Kwaliteit van leven</i>
RCT	<i>Gerandomiseerd vergelijkend onderzoek</i>
RR	<i>Relatieve risico (risk ratio)</i>
SCLC	<i>Small cell lung cancer</i>
SMD	<i>Gestandaardiseerde gemiddelde verschil (standardized mean difference)</i>
SmPC	<i>Samenvatting van de productkenmerken</i>
TTD	<i>Time to deterioration (tijd tot verslechtering)</i>
VALG	<i>Veterans Administration Lung Study Group</i>

# Samenvatting

In dit farmacotherapeutisch rapport beschrijft Zorginstituut Nederland de inhoudelijke beoordeling van de waarde van durvalumab (Imfinzi®) i.c.m. carboplatine/cisplatine bij de behandeling van volwassen patiënten met uitgebreide ziekte van kleincellige longkanker (ES-SCLC). Durvalumab is daarbij vergeleken met carboplatine of cisplatine i.c.m. etoposide (chemotherapie) op de criteria gunstige effecten, ongunstige effecten, ervaring, toepasbaarheid en gebruiksgemak. Zorginstituut Nederland heeft zich hierbij laten adviseren door haar Wetenschappelijke Adviesraad (WAR).

Durvalumab i.c.m. chemotherapie is geregistreerd voor de behandeling van volwassen patiënten met ES-SCLC. De standaardbehandeling voor deze patiënten bestaat al ruim twintig jaar uit chemotherapie en de mediane overleving is minder dan 12 maanden. Er is dan ook een hoge *unmet medical need* voor deze indicatie. De cieBOM heeft durvalumab (positief) herbeoordeeld op basis van de finale analyse van de registratiestudie.

De werkzaamheid en veiligheid van durvalumab i.c.m. chemotherapie t.o.v. alleen chemotherapie is onderzocht in een openlabel gerandomiseerde studie (CASPIAN). De patiëntpopulatie bestond voornamelijk uit Europese patiënten. Echter zijn er enkel relatief fitte patiënten (ECOG status 0-1) geïncludeerd.

De finale studieresultaten van durvalumab i.c.m. chemotherapie laten een klinisch relevant effect zien op de overleving t.o.v. enkel chemotherapie. Het relatieve verschil van 0,71 ligt net boven de gehanteerde klinische relevantiegrens van 0,7 en het absolute verschil van 10,3 weken ligt onder de 12 weken. Op de lange termijn lijkt een deel van de patiënten (11,8%) wel een klinisch relevant overlevingsvoordeel te hebben bij behandeling met durvalumab. Van tevoren kan echter niet bepaald worden welke patiënten meer baat kunnen hebben bij behandeling met durvalumab. Verder zijn er geen aanwijzingen dat behandeling met durvalumab een negatief effect heeft op kwaliteit van leven.

Verder zijn er geen aanwijzingen dat behandeling met durvalumab leidt tot een klinisch relevante toename van ernstige ongunstige effecten. Ook is het onzeker of durvalumab de kans op staken als gevolg van ongunstige effecten verhoogd. Ook het bijwerkingenprofiel van durvalumab is bekend bij de beroepsgroep.

## *Afweging*

Er is sprake van een hoge *unmet medical need* bij ES-SCLC patiënten. Behandeling met durvalumab resulteert in een klinisch relevante overlevingswinst. Er zijn geen aanwijzingen dat behandeling met durvalumab een negatief effect heeft op kwaliteit van leven. De ongunstige effecten van het toevoegen van durvalumab aan chemotherapie worden acceptabel geacht. Alles afwegende komt het Zorginstituut tot de conclusie dat durvalumab i.c.m. carboplatine/cisplatine-etoposide voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk bij ES-SCLC en dus een meerwaarde heeft t.o.v. carboplatine/cisplatine-etoposide bij patiënten met een ECOG status van 0-1.

*De bespreking van dit farmacotherapeutisch rapport is door de Wetenschappelijke Adviesraad van Zorginstituut Nederland besproken in haar vergadering van 13 april 2026.*

# 1 Inleiding

## 1.1 Aanleiding

Zorginstituut Nederland beoordeelt in dit rapport de waarde van: durvalumab i.c.m. carboplatine/cisplatine en etoposide bij ES-SCLC t.o.v. de standaard- of gebruikelijke behandeling.

### **durvalumab (Imfinzi®)<sup>1</sup>**

*Type toedieningsvorm:*

500 mg concentraat voor oplossing voor infusie

*Geregistreerde indicatie:*

Durvalumab in combinatie met etoposide en carboplatine of cisplatine is geïndiceerd voor de eerstelijnsbehandeling van volwassenen met kleincellige longkanker in gevorderd stadium.

*Claim van de registratiehouder:*

De eerstelijnsbehandeling met durvalumab in combinatie met etoposide en carboplatine of cisplatine heeft bij ES-SCLC een meerwaarde ten opzichte van de eerstelijnsbehandeling met etoposide en carboplatine of cisplatine.

*Doseringsadvies:*

De aanbevolen dosis is 1.500 mg durvalumab in combinatie met chemotherapie elke 3 weken (21 dagen) gedurende 4 cycli, gevolgd door 1.500 mg durvalumab elke 4 weken als monotherapie tot ziekteprogressie of onaanvaardbare toxiciteit.

*Samenstelling:*

Een injectieflacon van 2,4 mL bevat 120 mg durvalumab (50 mg/ml).  
Een injectieflacon van 10 mL bevat 500 mg durvalumab (50 mg/ml).

*Werkingsmechanisme:*

Durvalumab is een gehumaniseerd monoklonaal IgG1- antilichaam dat bindt het de PD-L1 ligand. Hiermee wordt de interactie van de PD-1L ligand met de PD-1 receptor en het CD80 ligand geblokkeerd. Het selectief blokkeren van PD-L1/PD-1 en PD-L1/CD80 interacties kan de antitumor immuunrespons en T-celactivatie verhogen.

*Bijzonderheden:*

Op 1 september 2018 heeft de minister voor Volksgezondheid, Welzijn en Sport durvalumab in de 'sluis' geplaatst<sup>2</sup>. Het Zorginstituut heeft in 2019 een positief vergoedingsadvies uitgebracht voor durvalumab bij lokaal gevorderd, irresectabel niet-kleincellig longcarcinoom<sup>3</sup>. Durvalumab is voor deze indicatie opgenomen in het basispakket<sup>4</sup>.

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

- de behandeling van volwassenen met kleincellige longkanker in een beperkt stadium (LS-SCLC) bij wie de ziekte geen progressie heeft vertoond na platinabevattende chemotherapie met radiotherapie.
- in combinatie met platinabevattende chemotherapie als neoadjuvante behandeling, gevolgd door durvalumab-monootherapie als adjuvante behandeling, voor de behandeling van volwassenen met resectabel NSCLC met een hoog risico op recidief en geen EGFR-mutaties of ALK-herschikkingen
- in combinatie met tremelimumab en platinabevattende chemotherapie, de eerstelijnsbehandeling van volwassenen met gemetastaseerde NSCLC zonder follow sensibiliserende EGFR-mutaties of ALK-positieve mutaties.

- 
- in combinatie met gemcitabine en cisplatine, de eerstelijnsbehandeling van volwassenen met irresectabele of gemetastaseerde galwegkanker.
  - eerstelijnsbehandeling van volwassenen met gevorderd of irresectabel hepatocellulair carcinoom.
  - in combinatie met tremelimumab, de eerstelijnsbehandeling van volwassenen met gevorderd of irresectabel hepatocellulair carcinoom.
  - in combinatie met carboplatine en paclitaxel, de eerstelijnsbehandeling van volwassenen met primair gevorderd of recidiverend endometriumcarcinoom die in aanmerking komen voor systemische therapie, gevolgd door onderhoudsbehandeling met:
    - durvalumab als monotherapie bij endometriumcarcinoom met een 'mismatch repair'-deficiëntie (dMMR)
    - durvalumab in combinatie met olaparib bij endometriumcarcinoom dat 'mismatch repair'-proficiënt (pMMR) is.

Het Zorginstituut beoordeelt momenteel ook de indicaties voor LS-SCLC en hepatocellulair carcinoom.

---

## 1.2 Achtergronden

### 1.2.1 Aandoening

Longkanker is de meest voorkomende kankerge relateerde doodsoorzaak<sup>5</sup>.

Bij longkanker groeit er een tumor in één of beide longen. Longkanker kan onderverdeeld worden in niet-kleincellige longkanker en kleincellige longkanker. Deze indeling is gebaseerd op het type cellen in de tumor. Bij kleincellige longkanker (small cell lung cancer (SCLC)) zijn de tumorcellen kleiner dan de longcellen. Deze kleine tumorcellen kunnen zich snel delen en door het lichaam verspreiden. Hierdoor zaait SCLC vaak snel uit en wordt de ziekte pas in een laat stadium vastgesteld<sup>6, 7</sup>.

Bij SCLC wordt onderscheid gemaakt tussen beperkte en uitgebreide SCLC: '*limited-stage*' SCLC (LS-SCLC) en '*extensive-stage*' SCLC (ES-SCLC). Bij LS-SCLC is de tumor tot één thoraxhelft beperkt (met een mogelijke uitbreiding tot het gehele mediastinum en/of het pleuravocht en/of de supraclaviculaire klieren in de aangetaste helft) en past binnen één radiotherapiebestralingsveld. Dit is van toepassing bij ongeveer 25% van de SCLC-patiënten. Bij het merendeel van de patiënten is er bij diagnose sprake van ES-SCLC en bevindt de tumor zich niet binnen één radiotherapiebestralingsveld. Vaak bevindt de tumor zich ook buiten de borstkas en is er sprake van metastasen<sup>8, 9</sup>. De meest voorkomende lokalisatie is de lever (45%)<sup>10</sup>. De behandeling van deze patiënten is palliatief van aard<sup>8</sup>.

SCLC komt vooral voor bij mensen ouder dan 60 jaar en wordt voornamelijk veroorzaakt door roken. Er zijn echter wel erfelijke factoren die de kans vergroten dat rokers longkanker krijgen. In sommige gevallen is het een gevolg van meer roken of langdurige blootstelling aan stoffen zoals asbest of radon<sup>9, 11, 12</sup>.

#### Ziektestadia SCLC

Het ziektestadium van longkanker loopt van stadium I tot IV: in stadia I tot III groeien de tumoren lokaal, in stadium IV is de tumor uitgezaaid. Voor de stadiëring van longkanker wordt gebruik gemaakt van de TNM-classificatie (tumor, node, metastases) die ontwikkeld is door de *American Joint Committee on Cancer* (AJCC). De verschillende stadia zijn gebaseerd op de grootte van de tumor en de mate van ingroei in het omliggende weefsel aangeduid met T1 t/m T4, de betrokkenheid en locatie van lymfeklieren aangeduid met N0 (geen tumorcellen in lymfeklieren) t/m N3, en geen of wel uitzaaiing van de tumor aangeduid met respectievelijk M0 of M1 (zie tabel 1). De Nederlandse richtlijn is in 2025 vernieuwd met de meest recente editie van de TNM classificatie, de 9<sup>de</sup> editie<sup>8</sup>.

Zoals hierboven beschreven, wordt SCLC ook onderverdeeld in LS-SCLC en ES-SCLC. Hierbij wordt het stadiëringssysteem van de *Veterans Administration Lung Study Group* (VALG) aangehouden. Zowel de TNM-classificatie als de VALG-stadiëring worden gebruikt in de Nederlandse richtlijn. De TNM-classificatie is preciezer en heeft een betere prognostische waarde, de VALG-stadiëring is eenvoudiger en wordt veelal gebruikt voor therapie-indeling (wel/geen radiotherapie). De TNM-stadia I t/m IIIA vallen meestal onder LS-SCLC, en TNM-stadia IIIC-IV onder ES-SCLC. Indien de tumor in stadium IIIB binnen één radiotherapiebestralingsveld behandeld kan worden, wordt deze beschouwt als LS-SCLC. Overige tumoren vallen onder ES-SCLC<sup>13</sup>.

9th Edition TNM Descriptors and Stages						
T/M	Categories and Descriptors	N0	N1	N2		N3
				N2a	N2b	
T1	T1a ≤1 cm	IA1	IIA	IIB	IIIA	IIIB
	T1b >1 to ≤2 cm	IA2	IIA	IIB	IIIA	IIIB
	T1c >2 to ≤3 cm	IA3	IIA	IIB	IIIA	IIIB
T2	T2a Visceral pleura / central invasion	IB	IIB	IIIA	IIIB	IIIC
	T2a >3 to ≤4 cm	IB	IIB	IIIA	IIIB	IIIC
	T2b >4 to ≤5 cm	IIA	IIB	IIIA	IIIB	IIIC
T3	T3 >5 to ≤7 cm	IIB	IIIA	IIIA	IIIB	IIIC
	T3 Invasion	IIB	IIIA	IIIA	IIIB	IIIC
	T3 Same lobe separate tumor nodules	IIB	IIIA	IIIA	IIIB	IIIC
T4	T4 >7 cm	IIIA	IIIA	IIIB	IIIB	IIIC
	T4 Invasion	IIIA	IIIA	IIIB	IIIB	IIIC
	T4 Ipsilateral separate tumor nodules	IIIA	IIIA	IIIB	IIIB	IIIC
M1	M1a Contralateral tumor nodules	IVA	IVA	IVA	IVA	IVA
	M1a Pleural / pericardial effusion, nodules	IVA	IVA	IVA	IVA	IVA
	M1b Single extrathoracic metastasis	IVA	IVA	IVA	IVA	IVA
	M1c1 Multiple metastases in 1 organ system	IVB	IVB	IVB	IVB	IVB
	M1c2 Multiple metastases in >1 organ systems	IVB	IVB	IVB	IVB	IVB

**Tabel 1:** Stadiëring van SCLC volgens de 9<sup>de</sup> editie van de TNM classificatie<sup>8</sup>.

### 1.2.2 Symptomen en ernst

SCLC kan veel verschillende klachten veroorzaken. Deze klachten zijn afhankelijk van de plaats van de tumor, de grootte, en de aanwezigheid van uitzaaiingen. In een vroeg stadium is de ziekte vaak asymptomatisch. Naarmate de ziekte vordert, kunnen de o.a. de volgende klachten optreden: hoesten, kortademigheid, terugkerende long-/keelontstekingen, verslechtering van de conditie, sufheid, pijn in de borststreek of andere plekken in het lichaam<sup>11, 9</sup>.

De prognose van ES-SCLC patiënten is slecht. Na 1 jaar is slechts 1 op de 4 van deze patiënten nog in leven. De mediane overleving is minder dan 12 maanden. Uit IKNL-data blijkt dat de mediane overleving bij stadium IV slechts 7 maanden bedraagt<sup>10</sup>.

### 1.2.3 Prevalentie en incidentie

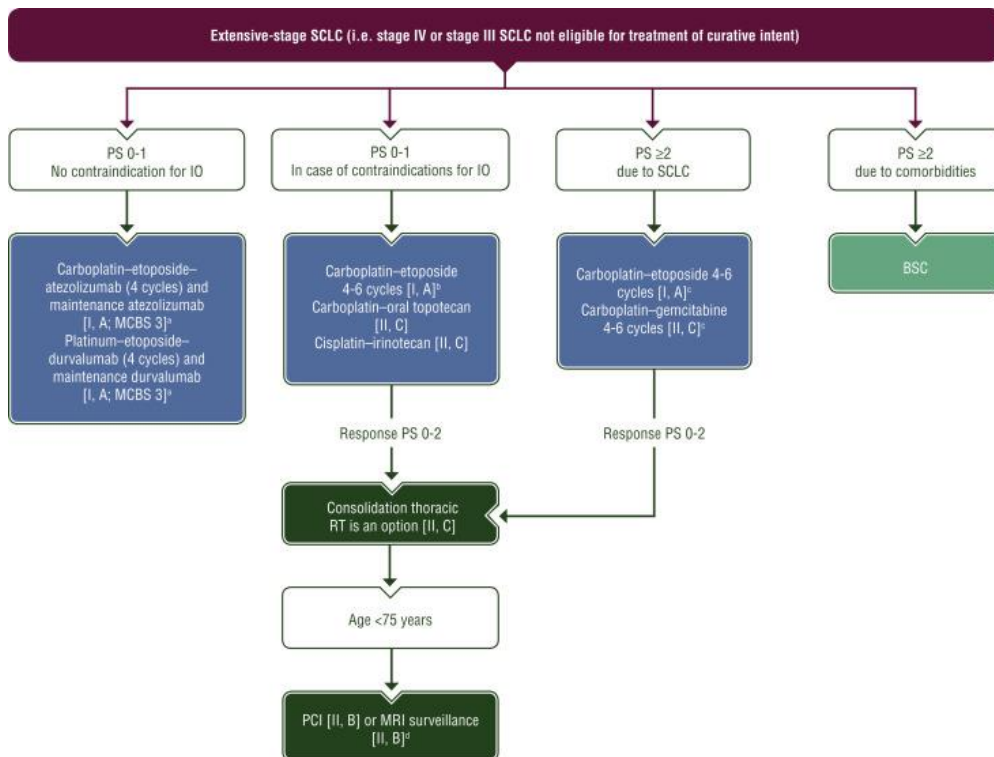
Op basis van IKNL-data werden 1745 SCLC-diagnoses gesteld in 2024<sup>12, 10</sup>. Ongeveer 70% van de SCLC zijn op het moment van diagnose in de *extensive stage* (ES-SCLC)<sup>10</sup>. De incidentie van ES-SCLC is in de afgelopen jaren vrij stabiel gebleven: in 2022, 2023 en 2024 werd respectievelijk bij 1.115, 1.038 en 1.222 patiënten ES-SCLC vastgesteld. Dit geeft een gemiddelde jaarlijkse incidentie van 1.125 patiënten met ES-SCLC<sup>12, 10</sup>. Bij ES-SCLC is de mediane overleving minder dan 12 maanden<sup>10</sup>. Hierdoor komt de prevalentie van ES-SCLC ongeveer overeen met de incidentie.

### 1.2.4 Standaardbehandeling of gebruikelijke behandeling

De behandeling van SCLC staat beschreven in de richtlijn 'Kleincellig longcarcinoom [2025]' van de Nederlandse Vereniging van Artsen voor Longziekten en Tuberculose (NVALT). Voor deze beoordeling is met name het hoofdstuk "Eerstelijnsbehandeling – ES-SCLC" relevant. Deze is voor het laatst herzien in 2011 en is dus mogelijk achterhaald. Volgens de Nederlandse richtlijn

bestaat de standaardbehandeling voor ES-SCLC patiënten met ECOG PS<sup>1</sup> 0-3 uit 4-6 cycli combinatie chemotherapie (voorkeur voor cisplatine of carboplatine i.c.m. etoposide)<sup>8</sup>. Bij patiënten met een hogere leeftijd en/of slechtere ECOG PS wordt vaak best ondersteunende zorg ingezet<sup>10</sup>. Profylactische schedelbestraling en aanvullende thoracale radiotherapie zijn te overwegen bij patiënten die geen progressie hebben onder chemotherapie<sup>8</sup>. De beroepsgroep heeft aangegeven dat de Nederlandse standaardbehandeling meestal bestaat uit 4 cycli carboplatine-etoposide.

De internationale ESMO-richtlijn (2021) daarentegen adviseert bij ECOG PS 0-1 immunotherapie i.c.m. platinum - etoposide voor 4 cycli, gevolgd door onderhoudstherapie met immunotherapie. In deze richtlijn worden atezolizumab en durvalumab aangeraden als immunotherapie<sup>13</sup>. De studieresultaten voldeden niet aan de PASKWIL2023-criteria en beide middelen kregen een negatief cieBOM advies<sup>14-16</sup>. Atezolizumab en durvalumab worden tot op heden niet vergeoed in Nederland. Om deze reden beschouwt het Zorginstituut 4-6 cycli carboplatine/cisplatine-etoposide als standaardbehandeling.



Figuur 1: Behandelopties voor ES-SCLC patiënten (ESMO 2021 ES-SCLC)<sup>13</sup>.

#### 1.2.4.1 Adviezen Commissie Beoordeling Oncologische Middelen (cieBOM) van de NVMO

De cieBOM bracht in maart 2021 een negatief advies uit over durvalumab toegevoegd aan chemotherapie als eerstelijnsbehandeling 'extensive stage' kleincellig longcarcinoom. De verlenging van de algehele overleving met durvalumab<sup>2</sup> toegevoegd aan standaard platinum-etoposide voldeed op dat moment niet aan de PASKWIL2023-criteria voor een positieve beoordeling<sup>16</sup>. In maart 2026 is durvalumab opnieuw beoordeeld<sup>3</sup> en heeft de cieBOM een positief advies uitgebracht op basis van het staartcriterium wat in 2024 is toegevoegd aan de PASKWIL2023-criteria<sup>17</sup>.

In augustus 2025 heeft de cieBOM een positief advies uitgebracht over serplulimab toegevoegd aan chemotherapie als eerstelijnsbehandeling bij dezelfde indicatie. In het cieBOM advies wordt beschreven dat chemotherapie in de Nederlandse praktijk wordt beschouwd als

<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> Gebaseerd op de resultaten van de CASPIAN-studie bij een mediane follow-up van 14,2 maanden.

<sup>3</sup> Gebaseerd op de resultaten van de CASPIAN-studie bij een mediane follow-up van 39,4 maanden.

standaardbehandeling. Er wordt geconcludeerd dat serplulimab<sup>4</sup> toegevoegd aan standaard chemotherapie resulteert in een statistisch significant langere overleving dan enkel chemotherapie, en dat dit voldoet aan de criteria voor een positief advies volgens de PASKWIL2023-criteria voor palliatieve behandeling<sup>18</sup>.

---

<sup>4</sup> Gebaseerd op de resultaten van de ASTRUM-005-studie bij een mediane follow-up van 12,3 maanden.  
DEFINITIEF | 30 APRIL 2026 | Farmacotherapeutisch rapport  
durvalumab (Imfinzi®) bij de behandeling van uitgebreid kleincellig  
longkanker (ES-SCLC)|2025014917

## 2 Methode systematisch literatuuronderzoek

### 2.1 Vraagstelling

Voldoet durvalumab (Imfinzi®) i.c.m. carboplatine/cisplatine-etoposide bij ES-SCLC aan de stand van de wetenschap en praktijk?

#### 2.1.1 PICO

PICO	
Patiëntenpopulatie	Volwassen patiënten met ES-SCLC
Interventie	Durvalumab i.c.m. carboplatine/cisplatine-etoposide (4-6 cycli chemotherapie)
Controle-interventie	Carboplatine/cisplatine plus etoposide (4-6 cycli <sup>5</sup> )
Cruciale uitkomsten	<u>Gunstige effecten</u> <ul style="list-style-type: none"><li>- Overleving</li><li>- Kwaliteit van leven</li></ul> <u>Ongunstige effecten</u> <ul style="list-style-type: none"><li>- Ernstige ongunstige effecten</li><li>- Stakers wegens ongunstige effecten</li></ul>
Relevante follow-up duur	Minimaal 12 maanden <sup>a</sup>

<sup>a</sup> De mediane OS van patiënten met ES-SCLC is minder dan 12 maanden. Dit is inclusief 4-6 cycli carboplatine/cisplatine-etoposide<sup>10</sup>.

#### 2.1.2 Studieopzet en passend onderzoek

Uit de door het Zorginstituut gehanteerde passend onderzoeksvragenlijst komt naar voren dat de optimale studieopzet voor het beoordelen van de cruciale uitkomsten een dubbelblinde *randomized controlled trial* (RCT) is.

#### 2.1.3 Uitkomsten en klinische relevantiegrenzen

##### Algehele overleving

Een cruciale patiëntrelevante uitkomst voor de effectiviteit van oncologische geneesmiddelen is de overleving, gemeten door algehele overleving (overall survival; OS). Dit is gedefinieerd als de tijd van randomisatie tot overlijden. Omdat het haalbaar is om binnen afzienbare tijd een effect op de cruciale uitkomstmaat OS te meten in een klinische studie, acht het Zorginstituut het niet relevant om een surrogaatuitkomst als progressievrije overleving (PFS) te betrekken in de beoordeling.

Klinische relevantiegrens: Voor de relevantiegrens bij geneesmiddelen gebruikt het Zorginstituut gepubliceerde en door de Nederlandse beroepsgroep vastgestelde en gedragen *minimal important difference* (MID) als uitgangspunt<sup>19</sup>. In Nederland zijn tot op heden de PASKWIL2023-criteria beschikbaar als MID voor oncologische middelen. Deze worden gedragen door de NVMO en zijn vastgesteld in algemene ledenvergaderingen. De PASKWIL-criteria 2023 voor palliatieve behandeling zijn weergegeven in tabel 2.

Afhankelijk van de mediane OS geldt als klinische relevantiegrens voor de winst op OS een absoluut effect van meer dan 12 of 16 weken en een relatief effect in de vorm van een *hazard ratio* (HR) lager dan 0,70, óf een toename van 2 of 3 jaar OS-winst van  $\geq 10\%$  (mits  $> 20\%$  van de patiënten in de interventiegroep na respectievelijk 2 of 3 jaar nog in leven is, waarbij wordt

<sup>5</sup> Volgens de Nederlandse richtlijn bestaat de standaardbehandeling uit maximaal 4 tot 6 cycli chemotherapie. De beroepsgroep heeft aangegeven dat voornamelijk 4 cycli carboplatine plus etoposide ingezet wordt, DEFINITIEF | 30 APRIL 2026 | Farmacotherapeutisch rapport durvalumab (Imfinzi®) bij de behandeling van uitgebreid kleincellig longkanker (ES-SCLC)|2025014917

gekeken naar het laatste gerapporteerde punt in de Kaplan-Meier curve waarop 20% van de patiënten in de interventiegroep nog *at risk* is). Dit laatste criterium kijkt specifiek naar de 'staart' van de Kaplan-Meier OS-curve en is met name bedoeld voor interventies die bij een kleiner deel van de patiënten een langdurig effect geven (plateau), zoals vaak wordt gezien bij immuuntherapie. Het staartcriterium passen we enkel toe wanneer:

1) OS niet voldoet aan de criteria  $HR < 0,70$  en mediane OS-winst  $> 12$  weken (bij een mediane OS in de controlegroep  $\leq 12$  maanden) of  $> 16$  weken (bij een mediane in de controlegroep  $OS > 12$  maanden);

2) ten minste voor 2 jaar (bij een mediane OS in de controlegroep  $\leq 12$  maanden) of 3 jaar (bij een mediane in de controlegroep  $OS > 12$  maanden) OS-data beschikbaar is.

**Tabel 2: PASKWIL-criteria 2023: palliatieve behandeling**

Palliatief, effectiviteit		
mOS in controlegroep $\leq 12$ maanden	winst OS	$> 12$ weken en $HR < 0,70$ óf toename van $\geq 2$ jaar OS-winst $\geq 10\%$ (op het laatste moment dat $> 20\%$ van de patiënten in de interventiegroep na $\geq 2$ jaar nog in leven is)*
mOS in controlegroep $> 12$ maanden	winst OS	$> 16$ weken en $HR < 0,70$ óf toename van $\geq 3$ jaar OS-winst $\geq 10\%$ (op het laatste moment dat $> 20\%$ van de patiënten in de interventiegroep na $\geq 3$ jaar nog in leven is)*
	winst PFS	$> 16$ weken en $HR < 0,70$

**HR:** Hazard ratio; **mOS:** Mediane algehele overleving; **OS:** Algehele overleving; **PFS:** Progressievrije overleving.

\* Dit criterium is in 2024 toegevoegd.

### Kwaliteit van leven

Kwaliteit van leven wordt beschouwd als een cruciale uitkomstmaat. Ook de patiëntenvereniging onderstreept het belang van kwaliteit van leven bij het kiezen van een behandeling. Voor de meting van de algehele kwaliteit van leven zijn verschillende instrumenten beschikbaar zoals de EQ-5D. De EQ-5D beoordeelt de kwaliteit van leven in vijf domeinen: mobiliteit, zelfzorg, gebruikelijke activiteiten, pijn/ongemak en angst/depressie. Voor kankerspecifieke kwaliteit van leven zijn instrumenten beschikbaar zoals de *European Organisation for the Research of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30* (EORTC-QLQ-C30)<sup>20, 21</sup>.

Klinische relevantiegrens: Elk instrument kent zijn eigen klinische relevantiegrens. De MID voor de EQ-5D is 0,08 voor kanker op basis van UK-index scores, en 0,07 voor EQ-5D(-5L) VAS scores ( $\geq 7$  punten)<sup>22</sup>. De MID voor de EORTC QLQ-C30 bedraagt een verschil van  $\geq 10$  punten<sup>23</sup>. Een langere instandhouding van kwaliteit van leven kan tevens als klinisch relevant worden beschouwd.

### Ernstige ongunstige effecten

De incidentie van ernstige ongunstige effecten is een cruciale uitkomstmaat.

Klinische relevantiegrens: Er is geen MID gedefinieerd voor de incidentie van ernstige ongunstige effecten.

### Stakers als gevolg van ongunstige effecten

Het staken van de studie vanwege ongunstige effecten is tevens een cruciale uitkomstmaat.

Klinische relevantiegrens: Er is geen MID gedefinieerd voor de incidentie van stakers als gevolg van ongunstige effecten.

Voor de uitkomstmaten waarvoor geen gepubliceerde of door de beroepsgroep vastgestelde en gedragen MID's zijn, worden de volgende waarden als uitgangspunt genomen voor het bepalen van de klinische relevantie: voor dichotome uitkomstmaten een relatief risico (RR) van 0,75 of 1,25 en voor continue uitkomsten een *standardized mean difference* (SMD) van 0,5. Deze waarden weerspiegelen een matig tot redelijk effect.

## 2.2 Zoekstrategie

Voor het verkrijgen van relevante gegevens uit wetenschappelijk onderzoek heeft het Zorginstituut in december 2025 een literatuursearch gedaan naar publicaties over durvalumab (i.c.m. carboplatine/cisplatine-etoposide) en carboplatine/cisplatine-etoposide bij ES-SCLC. De exacte zoekstrategie is weergegeven in bijlage 1.

Verder is bij de beoordeling gebruik gemaakt van de Samenvatting van de productkenmerken (SmPC) 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.

Het volgende inclusie criterium is gebruikt bij de selectie van artikelen:

- *Gerandomiseerde studies/meta-analyses die voldoen aan de PICO*

De volgende exclusiecriteria zijn gebruikt bij de selectie van artikelen:

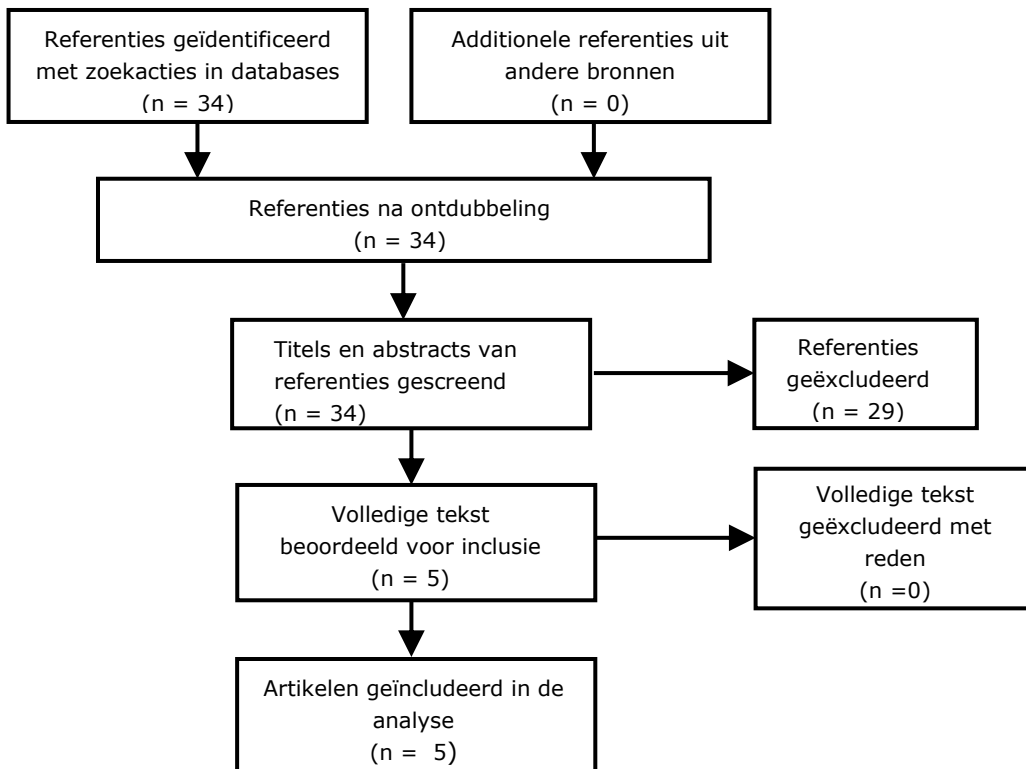
- *Congresbijdragen*
- *Beschouwende artikelen*
- *Niet-Engelstalige artikelen*

## 3 Resultaten

### 3.1 Resultaten literatuursearch

De zoekstrategie resulteert in 9 referenties, waarvan 2 gepubliceerde studies voldeden aan de inclusiecriteria. De hierna volgende PRISMA flowchart geeft het selectieproces weer.

De zoekstrategie resulteert in 34 referenties, waarvan 5 gepubliceerde studies voldeden aan de inclusiecriteria. De hierna volgende PRISMA flowchart geeft het selectieproces weer.



De publicaties van Paz-Arez *et al.*, 2019 (1<sup>ste</sup> interim analyse), Goldman *et al.*, 2020 (kwaliteit van leven data), Goldman *et al.*, 2021 (2<sup>de</sup> interim analyse), Paz-Arez *et al.*, 2022 (finale analyse) en Reinmuth *et al.*, 2025 (subgroep analyses) zijn geïncludeerd<sup>24-28</sup>. Al deze publicaties zijn gebaseerd op de CASPIAN-studie. De kenmerken van de geselecteerde studies zijn weergegeven in bijlage 2. De geïncludeerde richtlijnen en overige bronnen zijn weergegeven in bijlage 3.

### 3.2 Kenmerken geïncludeerde studies

De werkzaamheid en veiligheid van durvalumab in combinatie met etoposide en carboplatine/cisplatine (vanaf nu chemotherapie ) t.o.v. chemotherapie zijn onderzocht in de CASPIAN-studie. Dit is een gerandomiseerde, open-label fase 3-studie. Deze studie bevatte ook een arm met durvalumab, tremelimumab en chemotherapie. In totaal zijn 805 ES-SCLC patiënten 1:1:1 gerandomiseerd naar behandeling met durvalumab, tremelimumab en chemotherapie<sup>6</sup>, of durvalumab en chemotherapie, of enkel chemotherapie. Randomisatie was enkel gestratificeerd op basis van geplande platinatherapie (carboplatine of cisplatine). Chemotherapie bestond uit intraveneus etoposide (80-100 mg/m<sup>2</sup>) op dag 1,2 en 3, en carboplatine (AUC 5-6 mg/mL/min) of cisplatine (75-80 mg/m<sup>2</sup>) op dag 1 van een 21-daagse cyclus. In de interventie-arm werd durvalumab (1500 mg) elke drie weken toegediend i.c.m.

<sup>6</sup> Het primaire eindpunt is **niet behaald** voor de durvalumab, tremelimumab en chemotherapie t.o.v. chemotherapie. Aangezien deze behandelcombinatie niet geregistreerd is, en er dus geen vergoeding wordt aangevraagd, laat het Zorginstituut deze buiten beschouwing.

maximaal 4 cycli chemotherapie. Vervolgens werd durvalumab als onderhoudstherapie elke 4 weken toegediend tot aan progressie (overlijden) of aanwezigheid van onacceptabele bijwerkingen. Patiënten mochten na progressie doorbehandeld worden indien er bewijs was van een klinisch voordeel<sup>27, 29</sup>. In de controle-arm werd maximaal 6 cycli chemotherapie toegediend, waarna profylactische hersenbestraling was toegestaan. In de interventie-arm was het mediane aantal cycli chemotherapie 4 cycli (11,9 weken) en in de controle-arm 6 cycli (18,7 weken)<sup>26</sup>. Cross-over was niet toegestaan<sup>16</sup>.

De belangrijkste inclusiecriteria waren:

- ECOG PS van 0 of 1
  - Afwezigheid van actieve hersenmetastasen
  - Meetbare ziekte volgens *RECIST 1.1*
  - Adequate orgaan- en beenmergfunctie
  - Levensverwachting van meer dan 12 weken
- De belangrijkste exclusiecriteria waren thoracale radiotherapie en contra-indicaties voor immunotherapie<sup>29, 16</sup>.

Het primaire eindpunt was algehele overleving (OS). Secundaire eindpunten waren o.a. PFS, objectieve respons rate (ORR), kwaliteit van leven (gemeten met de EQ-5D-5L, EORTC-QLQ-C30 en QLQ-LC13) en veiligheid. Zowel de OS- als PFS-resultaten werden beoordeeld door een geblindeerde centrale onafhankelijke beoordelingscommissie<sup>29</sup>.

De studie was ontworpen om 96% power te leveren voor het detecteren van een verschil tussen durvalumab i.c.m. chemotherapie en chemotherapie in OS bij een tweezijdige  $\alpha$ -niveau van 0,04, mits de HR 0,69 bedroeg. Het kleinste verschil wat statistisch significant aangetoond zou kunnen worden is een HR van 0,82. De interim-analyse van de OS was gepland bij 318 overlijdens<sup>27</sup>. Bij de interim-analyse (Paz-Ares *et al.*, 2019) van 11 maart 2019 waren er 336 sterfgevallen en bedroeg de mediane follow-up duur 14,2 maanden. Een tweede interim-analyse vond plaats op 27 januari 2020 bij een mediane follow-up van 25,1 maanden (Goldman *et al.*, 2021)<sup>24</sup>. De primaire analyse voor OS was gepland bij 425 sterfgevallen (80% maturiteit). Deze vond plaats op 22 maart 2021 (Paz-Ares *et al.*, 2022, Reinmuth *et al.*, 2025) bij een mediane follow-up van 39,4 maanden en data maturiteit van 86%<sup>26, 28</sup>. De hoofdanalyse voor effectiviteit werd uitgevoerd in de intention-to-treat (ITT) populatie<sup>16</sup>.

Bijlage 4 geeft een overzicht van de baselinekenmerken van de geïncludeerde studies. Deze lijken evenwichtig verdeeld over de behandelingsarmen.

### 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 5. De effecten van de interventie en de kwaliteit van de evidence zijn samengevat in het *GRADE evidence* profiel (bijlage 6). 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.

#### Overleving (OS)

Er zijn drie analyses beschikbaar. Het eerste cieBOM-advies is gebaseerd op de eerste twee analyses<sup>16</sup>. De herbeoordeling van het cieBOM-advies is gebaseerd op de derde analyse waarbij het staartcriterium tot een positief advies heeft geleid. Ook de huidige beoordeling van het Zorginstituut (GRADE conclusie) berust voornamelijk op de derde analyse omdat deze data het meest matuur is.

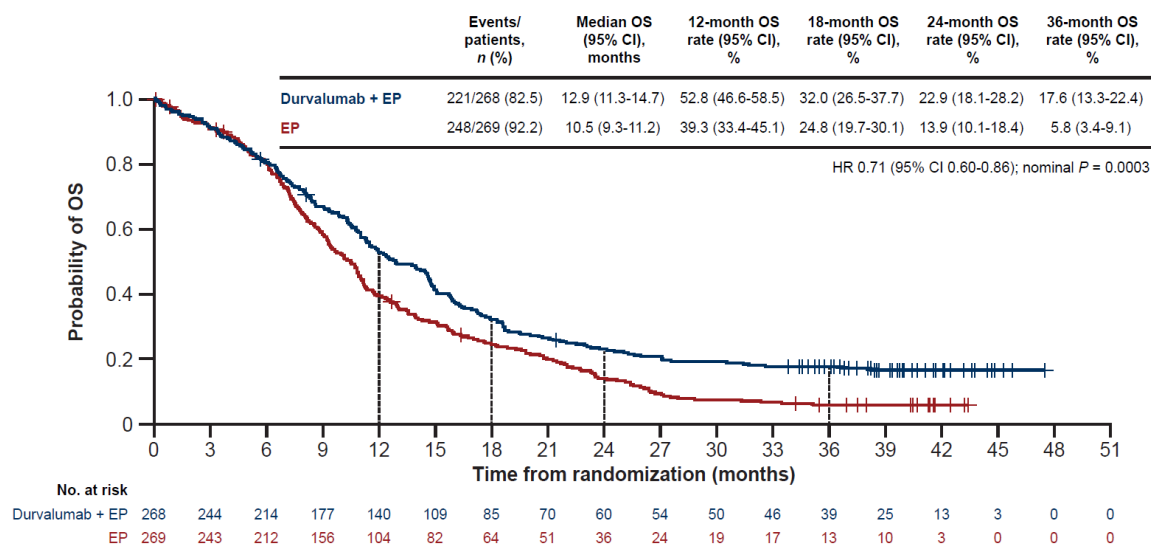
Bij de derde analyse (data-cutoff 22 maart 2021, zie figuur 2) was de mediane follow-up duur 39,4 maanden. Hierbij was de mediane OS in de durvalumab-arm 12,9 maanden (95% BI: 11,3 tot 14,7) en in de controle-arm 10,5 maanden (95% BI: 9,3 tot 11,2). Dit resulteert in een absoluut verschil van 2,4 maanden (10,3 weken) en een HR van 0,71 (95% BI: 0,60 tot 0,86)<sup>26, 28</sup>. Deze OS-resultaten voldoen niet aan de criteria HR<0,70 en mediane OS-winst>12 weken. Omdat er tenminste 2 jaar OS-data beschikbaar is, wordt getoetst of er wordt voldaan aan het staartcriterium.

De OS-curves tot aan de 10 tot 11 maanden follow-up overlappen (zie figuur 2). De curves kruisen elkaar in het begin meerdere malen waardoor er niet wordt voldaan aan de *proportional hazards* assumptie. Na verloop van tijd lopen de curves duidelijk uit elkaar. Na 27 maanden is 20,1% van de patiënten nog "at risk" in de interventie-arm. Op dat punt is het percentage patiënten wat in leven is 20,7% in de interventie-arm en 9,3% in de controle-arm. Het verschil in percentage patiënten dat nog in leven is in het voordeel van durvalumab en bedraagt 11,4% (95%-betrouwbaarheidsinterval niet gerapporteerd). Hiermee voldoen de OS-resultaten aan het staartcriterium. Ook bij 36 maanden lijkt dit overlevingsvoordeel aan te houden met een verschil van 11,8% tussen de armen. Ook is de HR van de OS statistisch significant (p=0,0003).

Er is geen betrouwbaarheidsinterval beschikbaar van het overlevingsverschil na 27 maanden. Aangezien deze 11,4% bedraagt, is het aannemelijk dat het betrouwbaarheidsinterval de klinische relevantiegrens van 10% doorkruist. Om deze reden wordt eenmaal afgewaardeerd voor onnauwkeurigheid.

#### GRADE-conclusie:

Durvalumab i.c.m. chemotherapie t.o.v. enkel chemotherapie resulteert waarschijnlijk (bewijs van redelijke kwaliteit) in een klinisch relevante verlaging van de kans op sterfte<sup>26</sup>.



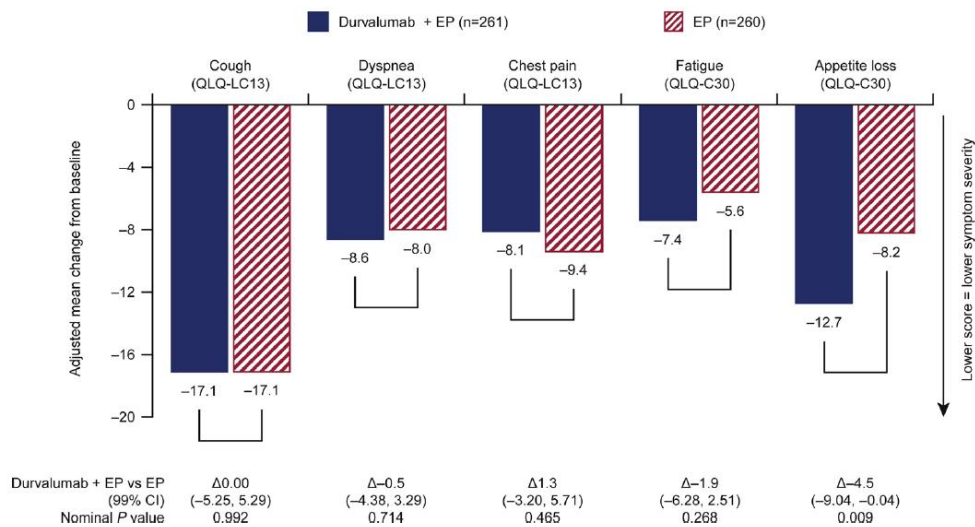
**Figuur 2:** Kaplan-Meier curve van de overleving bij een mediane follow-up duur 39,4 maanden<sup>26</sup>.

#### Kwaliteit van leven

Kwaliteit van leven werd gemeten vanaf randomisatie tot 2<sup>de</sup> ziekteprogressie of tot maximaal 12 maanden. De EQ-5D-5L, EORTC QLQ-C30 en EORTC QLQ-LC13 werden afgenomen op baseline, de 1<sup>ste</sup> dag van elke behandelingscyclus (of om de 4 weken bij staken van behandeling), om de 8 weken na de 1<sup>ste</sup> ziekteprogressie. De resultaten van 521 patiënten waren bruikbaar (interventie-arm n=261; controle-arm: n=260)<sup>25</sup>.

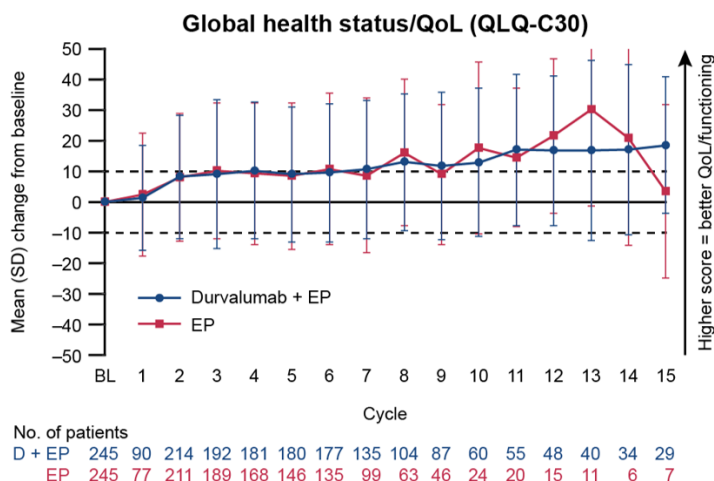
De resultaten van de EQ-5D-5L zijn niet gepubliceerd. Deze worden daarom niet beoordeeld aan de hand van GRADE en alleen besproken in de overige overwegingen.

Voor de EORTC QLQ-C30 en EORTC QLQ-LC13 werd voornamelijk gekeken naar vooraf gespecificeerde symptomen (*key disease-related symptoms*): hoesten, benauwdheid, borstpijn, vermoeidheid en verlies van eetlust. De algehele compliance voor het invullen van de QLQ-C30 en QLQ-LC13 was hoog in beide behandelarmen op baseline (> 90%). Met verloop van tijd nam de compliance sterker af in de controle-arm dan in de interventie-arm (>60% bij cyclus 7 controle-arm en >60% cyclus 23 interventie-arm). De veranderingen voor de EORTC QLQ-LC13 t.o.v. de baseline en t.o.v. elkaar zijn per symptoom weergegeven in Figuur 3. Er lijkt geen sprake te zijn van een klinisch relevante verbetering of verslechtering op een van deze symptomen<sup>25</sup>.



**Figuur 3:** Veranderingen voor de EORTC QLQ-LC13 baseline tot aan ziekteprogressie of maximaal 12 maanden. Berekend middels *mixed model for repeated measures* (MMRM)<sup>25</sup>.

De verschillen tussen de armen zijn voor de EORT QLQ-C30 enkel per categorie geanalyseerd op tijd tot verslechtering (TTD). De voorkeur gaat uit naar het beoordelen van continue data i.p.v. het dichotomiseren ervan (TTD wordt beschreven in 3.3.1). Voor de beoordeling van het effect op kwaliteit van leven, is het domein 'algemene gezondheidstoestand/kwaliteit van leven' (*Global health status (GHS) / QoL*) het meest relevant. De klinische relevantie grens van  $\geq 10$  punten is echter vastgesteld voor de gehele vragenlijst en niet voor aparte categorieën. In figuur 4 wordt de continue data weergegeven van de GHS per arm t.o.v. baseline. Richting het einde van de curves zijn stijgingen zichtbaar. Echter zijn deze resultaten minder nauwkeurig door het lage aantal patiënten *at risk*. Voor het gedeelte waar de meeste patiënten nog *at risk* zijn, overlappen beide armen. Hieruit kan worden opgemaakt het er geen verschil tussen de armen op de GHS is.



**Figuur 4:** Veranderingen van de *global health status* t.o.v. baseline tot aan de 15<sup>de</sup> cyclus<sup>25</sup>.

Het (geaggregeerde) verschil tussen beide behandelingsarmen is niet berekend en kan daardoor niet beoordeeld worden op onnauwkeurigheid. Echter lijken de resultaten (puntschatters en brede BI's) van beide armen sterk te overlappen. Er is sprake van ernstig risico op bias omdat de studie niet geblindeerd was en patiënten in sommige gevallen doorbehandeld konden worden na progressie (*selection, performance and detection bias*)<sup>7</sup>. Aanvullend was het maximale aantal cycli chemotherapie hoger in de controle-arm (6 t.o.v. 4) wat van invloed kan zijn op de kwaliteit van leven. Omdat de curves voor de GHS overlappen in de periode dat chemotherapie werd toegediend, is het onwaarschijnlijk dat de twee extra cycli chemo in de controle-arm invloed heeft gehad op kwaliteit van leven.

#### GRADE-conclusie:

Er zijn geen aanwijzingen (bewijs van lage kwaliteit) dat durvalumab i.c.m. chemotherapie resulteert in een klinisch relevant effect op kwaliteit van leven t.o.v. enkel chemotherapie.

### 3.3.1 Overige overwegingen

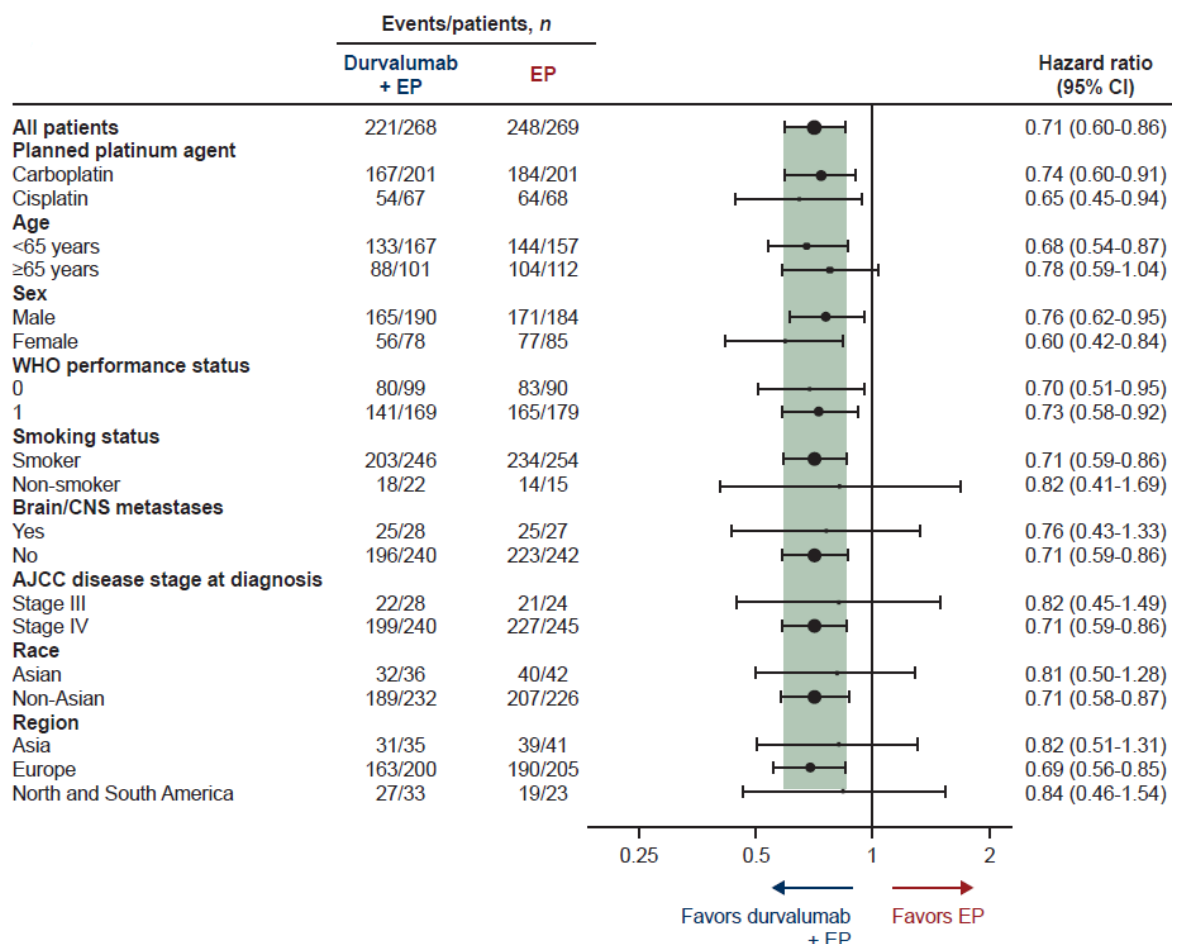
#### *Passend onderzoek*

De studieopzet is niet volledig in lijn met het gewenste bewijs, namelijk een dubbelblinde gecontroleerde studie. De registratiehouder heeft gekozen voor een open-label gecontroleerde studie. Alhoewel dit geen invloed heeft op de cruciale uitkomstmaat overleving, geeft dit wel risico op bias voor resultaten m.b.t. kwaliteit van leven en ongunstige effecten. De registratiestudies van atezolizumab en serplulimab bij ES-SCLC waren wel dubbelblind. De registratiehouder heeft geen rationale aangeleverd voor het niet uitvoeren van een dubbelblinde gecontroleerde studie. Daarnaast zijn de armen niet gestratificeerd op basis van ECOG PS of de aanwezigheid van hersenmetastasen<sup>29</sup>. Ook was het maximale aantal cycli chemotherapie hoger in de controle-arm (6 t.o.v. 4 cycli). Volgens de registratiehouder was het maximale aantal cycli in de behandelarm gebaseerd op de standaardbehandeling in verschillende Europese landen. In de Nederlandse praktijk voornamelijk 4 cycli chemotherapie ingezet. In de EPAR wordt opgemerkt dat er weinig bewijs is over een betere werkzaamheid van 6 t.o.v. 4 cycli chemotherapie. Een langere blootstelling aan chemotherapie in de controle-arm heeft waarschijnlijk enkel nadelige gevolgen voor de controle-arm wat betreft veiligheid<sup>29</sup>. Tenslotte kon er in sommige gevallen na ziekteprogressie alsnog worden doorbehandeld met durvalumab. Deze keuzes in studieopzet kunnen leiden tot meerdere vormen van bias wat de kwaliteit van het bewijs verlaagt.

#### *Representativiteit*

<sup>7</sup> Er kan selectie bias ontstaan omdat patiënten die doorbehandeld worden na progressie vaak fitter zijn en de behandeling beter kunnen verdragen. Hierdoor ontstaat er mogelijk een selectie van de fittere patiënten in de interventie-arm die wel de kwaliteit van leven vragenlijsten blijven invullen. Aanvullend kan doorbehandelen na progressie hoop geven en dus van invloed zijn op een subjectieve uitkomstmaat zoals kwaliteit van leven.

Het merendeel van de patiëntenpopulatie (>75%) was van Europese afkomst. De gemiddelde leeftijd van de Nederlandse populatie (67-69 jaar<sup>10</sup>) hoger dan die in de CASPIAN-studie (62-63 jaar). Ook is het aantal mannen en vrouwen met ES-SCLC nagenoeg gelijk in Nederland<sup>10</sup>. In de CASPIAN-studie was het percentage mannen hoger, namelijk 70% man. Subgroep analyses op geslacht en leeftijd laten geen verschil in effect zien. De beroepsgroep heeft aangegeven dat deze studieresultaten geëxtrapoleerd kunnen worden naar de Nederlandse behandelpraktijk. Over het algemeen werd 75% van de patiënten behandeld met carboplatine en 25% met cisplatine. Gedurende de studie mocht er geswitched worden tussen deze behandelingen. In de Nederlandse behandelpraktijk wordt een hoger percentage carboplatine ingezet dan in de studie. Op basis van de vooraf gespecificeerde subgroep analyse op type platina lijkt dit weinig invloed te hebben. Het mediane aantal cycli chemotherapie in de durvalumab- en controle-arm waren respectievelijk 4 (11,9 weken) en 6 (18,7 weken)<sup>27</sup>. Overige vooraf gespecificeerde subgroep analyses van de OS op ECOG PS, leeftijd en geslacht laten een vergelijkbaar effect zien (zie figuur 5). Hierbij dient opgemerkt te worden dat enkel patiënten met ECOG PS 0-1 geïncludeerd zijn. Op basis van een kleinschalige enkel-armige studie (n=43) lijkt behandeling met durvalumab (i.c.m. met chemo) bij patiënten met een ECOG PS van 2 een vergelijkbaar 1-jaars overlevingspercentage te hebben als patiënten met ECOG PS 0-1 in de CASPIAN-studie (50,0% t.o.v. 52,8%)<sup>30</sup>. Hierbij dient opgemerkt te worden dat dit een enkel-armige studie is met een zeer beperkt aantal patiënten, waarbij sprake is van een hoog risico op bias. De beroepsgroep heeft aangegeven voornamelijk een plek te zien voor durvalumab bij patiënten met ECOG PS 0-1.



**Figuur 5:** Vooraf gespecificeerde subgroep analyses op de algehele overleving<sup>26</sup>.

#### Effectiviteit t.o.v. andere immunotherapie

Gezien het positieve cieBOM advies voor serplulimab (IgG1 antilichaam)<sup>18</sup> en deze momenteel ook beoordeeld wordt door het Zorginstituut, is het relevant om de effectiviteit van beide

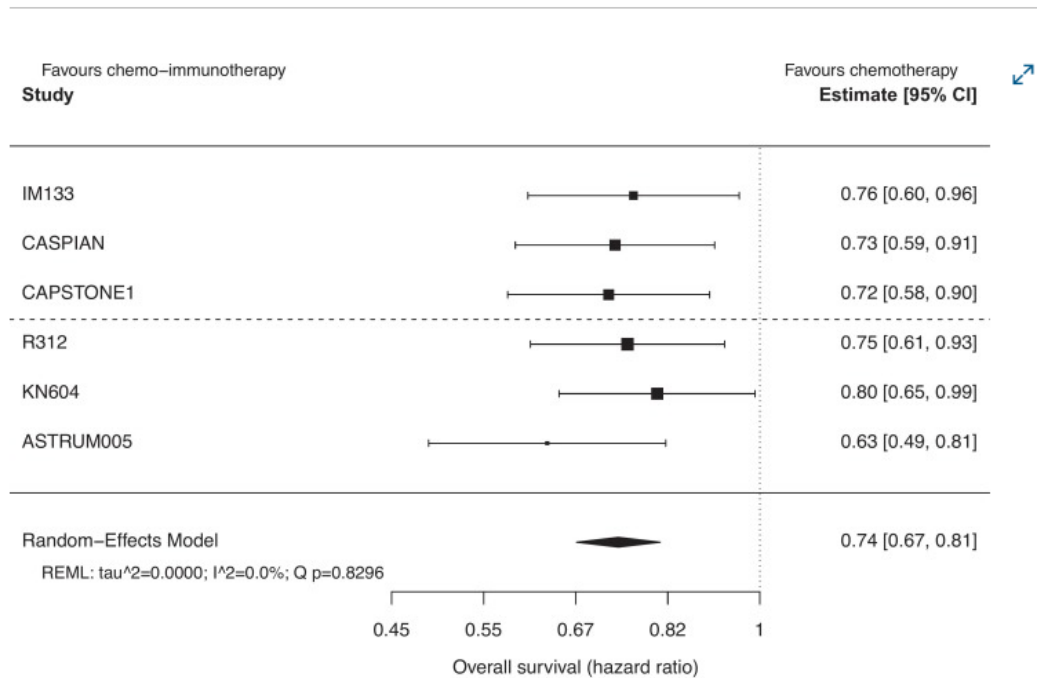
middelen te bekijken. Een overzicht van de resultaten wordt weergegeven in tabel 3. Zowel serplulimab als durvalumab hebben een statistisch significant verschil op de OS en laten een overlevingsvoordeel zien op de langere termijn. Echter voldoen de resultaten van serplulimab wel aan de gehanteerde klinische relevantiegrenzen van winst van >12 weken en HR <0,70.. Hierbij dient opgemerkt te worden dat er verschillen zijn tussen de studies. Durvalumab wordt toegediend middels een standaard dosering (1500 mg) terwijl serplulimab op basis van het lichaamsgewicht wordt gedoseerd (4,5 mg/kg). Ook heeft de CASPIAN-studie (durvalumab) een open-label design terwijl de ASTRUM-005-studie (serplulimab) dubbelblind is (tot aan de primaire analyse). Patiënten werden 2:1 gerandomiseerd in de serplulimab-studie t.o.v. 1:1 in de durvalumab-studie. Het maximale aantal cycli chemotherapie in de controle-arm van de durvalumab-studie was 6 terwijl dit in de serplulimab-studie maximaal 4 cycli was. In de interventie-armen van beide studies was het maximale aantal cycli chemotherapie 4. Verder konden patiënten met carboplatine of cisplatine behandeld worden in de durvalumab-studie, in de serplulimab-studie was dit enkel carboplatine. De patiëntpopulatie uit de serplulimab-studie bestond voornamelijk uit Aziatische patiënten (~70%) en de durvalumab-studie uit Europese patiënten (>75%). Ook de vervolgbehandelingen verschillen tussen de studies<sup>31, 32, 26-28</sup>. Vanwege de genoemde verschillen is het op basis van de studiedata lastig om te beoordelen of er klinisch relevante verschillen in effect bestaan tussen durvalumab en serplulimab. De beroepsgroep verwacht echter dat er geen klinisch relevante verschillen tussen de middelen zullen zijn bij het inzetten in de Nederlandse behandelpraktijk.

Tabel 3: Overzicht van resultaten van de CASPIAN- en ASTRUM-005 studie op de OS.

<b>Overleving</b>	<b>Durvalumab<sup>26, 28</sup> (follow-up van 39,4 maanden)</b>	<b>Serplulimab<sup>31, 32</sup> (follow-up van 19,7 maanden)</b>
<i>Mediane OS</i>	Interventie-arm: 12,9 maanden (95% BI: 11,3 tot 14,7) Controle-arm: 10,5 maanden (95% BI: 9,3 tot 11,2)	Interventie-arm: 15,8 maanden (95% BI: 14,1 tot 17,6) Controle-arm: 11,1 maanden (95% BI: 10,0 tot 12,4)
<i>Relatief verschil</i>	HR 0,71 (95% BI: 0,60 tot 0,86)	HR 0.62 (95% BI: 0,50 tot 0,76)
<i>Absoluut verschil</i>	Winst: 10,3 weken	Winst: 20,4 weken
<i>1-jaars overleving</i>	Interventie-arm: 52,8% (95% BI: 46,6% tot 58,5%) Controle-arm: 39,3% (33,4% tot 45,1%)	Interventie-arm: 62,5% (95% BI: 57,3% tot 67,2%) Controle-arm: 45,6% (95% BI: 38,3% tot 52,6%)
<i>2-jaars overleving</i>	Interventie-arm: 22,9% (95% BI: 18,1% tot 28,2%) Controle-arm: 13,9% (10,1% tot 18,4%)	Interventie-arm: 31,7% (95% BI: 25,6% tot 37,9%) Controle-arm: 18,7% (12,5% tot 25,9%)
<i>3-jaars overleving</i>	Interventie-arm: 17,6% (95% BI: 13,3% tot 22,4%) Controle-arm: 5,8% (3,4% tot 9,1%)	<i>Niet beschikbaar</i>

Verder zijn er meerdere netwerkmeta-analyses (NMA's) uitgevoerd die de relatieve effectiviteit beoordelen van verschillende immunotherapieën bij ES-SCLC. De meeste analyses zijn enkel de interim resultaten van de CASPIAN-studie en ASTRUM-005-studie opgenomen<sup>33, 34</sup>. Ook hier zijn er belangrijke verschillen tussen de geïncludeerde studies waaronder de opzet, controle-behandeling en patiëntpopulaties. Op basis van deze NMA's kan niet duidelijk worden opgemaakt of er klinisch relevante verschillen zijn in de effectiviteit van durvalumab en

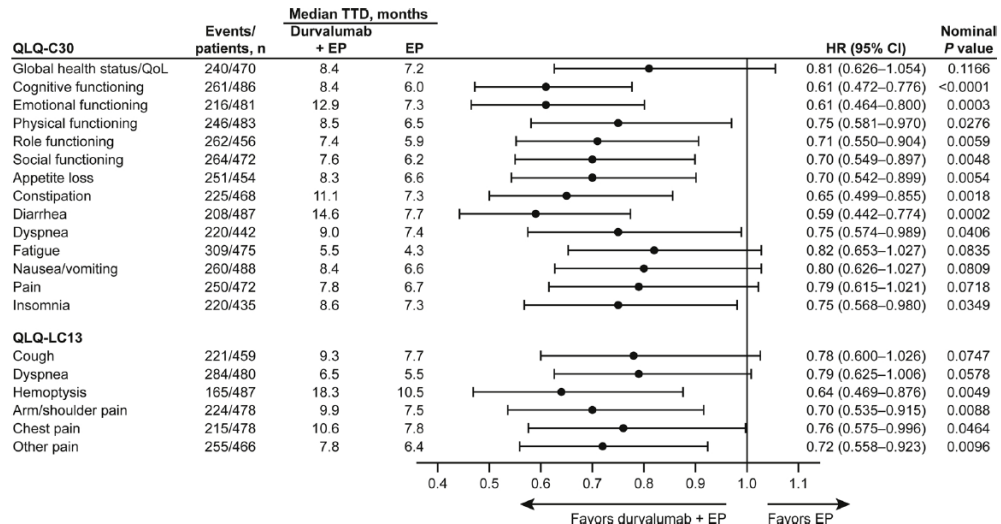
serplulimab op OS. In een recente meta-analyse van Lamberti et al., 2026 is ook de langere termijn overleving (follow-up 19,7 maanden) van serplulimab opgenomen. De finale analyse van durvalumab is hier niet in opgenomen. Middels deze NMA is in kaart gebracht of er verschillen in effectiviteit zijn tussen PD-1 en PD-L1 remmers bij ES-SCLC. Hierbij lieten beide groepen vergelijkbare OS-resultaten zien (zie figuur 2)<sup>35</sup>.



Figuur 2: Forest plot van OS-resultaten van immunotherapie bij ES-SCLC, gegroepeerd op geneesmiddelklasse (PD-1 en PD-L1). De gepoolde HR was 0,74 (95% BI: 0,67–0,81)<sup>35</sup>.

#### Kwaliteit van leven

De resultaten van de EORT-QLQ-C30 en -LC13 zijn geanalyseerd op tijd tot verslechtering. Hierbij zijn enkel patiënten geselecteerd die op baseline een GHS score boven de 10 hadden en een totale symptoomscore onder de 90 (EORT-QLQ-C30 + -LC13). In figuur 6 zijn de HR's per symptoom weergegeven. Voor alle symptomen liggen de puntschatters onder de 1, wat in het voordeel zou zijn van durvalumab. Het absolute verschil tussen de armen per symptoom varieert van 1,2 maanden tot 7,8 maanden. Op basis van deze resultaten lijken patiënten in de durvalumab-arm een langer uitstel van symptoomverslechtering te hebben<sup>29, 16</sup>. Echter nam de compliance sterk af, met name in de controle-arm, en is er sprake van bias door het openlabel design van de studie<sup>29, 25</sup>. Ook is de klinische relevantie van tijd tot verslechtering niet bekend.



**Figuur 6:** Tijd tot verslechtering voor specifieke categorieën en/of symptomen van de EORTC QLQ-C30 en -LC13. Enkel patiënten met een baseline GHS score boven de 10 en een totale symptoomscore onder de 90 (EORT-QLQ-C30 + -LC13) zijn geïncludeerd<sup>25</sup>.

### Behandellandschap

Er loopt een RCT (ADRIATIC-studie) met durvalumab bij patiënten LS-SCLC die progressie hebben vertoond na standaard chemotherapie. De interim resultaten voldoen aan de criteria voor een positief advies volgens de PASKWIL2023-criteria voor adjuvante behandeling en er is een positief cieBOM advies<sup>36</sup>. Deze indicatie is reeds geregistreerd maar wordt (nog) niet vergoed. Verder worden er ook andere behandelcombinaties bij ES-SCLC onderzocht waaronder benmelstobart i.c.m. anlotinib (een angiogenese remmer) en chemotherapie<sup>37</sup>.

### Vervolgbehandelingen

In de publicatie wordt niet beschreven bij hoeveel patiënten de behandeling met durvalumab is voortgezet na progressie<sup>27, 26</sup>. Het Zorginstituut heeft deze informatie opgevraagd bij de registratiehouder. De registratiehouder heeft aangegeven dat bij 37% (n=99/266) van de patiënten behandeling gecontinueerd werd ondanks progressie. In vergelijkbare studies met immunotherapie bij ES-SCLC was doorbehandeling na progressie ook toegestaan indien er bewijs was van een klinisch voordeel<sup>38, 31</sup>. Er zijn signalen dat doorbehandeling bij sommige van deze patiënten leidt tot een betere prognose<sup>39, 40</sup>. Doorbehandeling na progressie is niet opgenomen in de internationale ESMO-richtlijn<sup>13</sup>. De beroepsgroep heeft aangegeven dat er in specifieke gevallen doorbehandeld zou kunnen worden na progressie. Net als in de studie moeten er klinische aanwijzingen zijn dat de patiënt hier baat bij heeft. Bijvoorbeeld bij beperkte progressie op één of enkele plaatsen welke lokaal behandeld kunnen worden. Verder kreeg respectievelijk 45,9% en 44,2% chemotherapie als vervolgbehandeling<sup>8</sup> in de interventie- en controle-arm<sup>26</sup>. Dit lijkt in lijn met de aanbevelingen in de Nederlandse richtlijn<sup>8</sup>.

## 3.4 Ongunstige effecten

Aangezien chemotherapie zowel onderdeel is van de standaardbehandeling als de te beoordelen behandeling, zijn de meeste bijwerkingen vergelijkbaar. Behandeling met durvalumab kan gepaard gaan met immuun gemedieerde bijwerkingen in o.a. de longen, lever, huid, dikke darm, nieren en het endocriene systeem<sup>1</sup>.

### Ernstige ongunstige effecten

In de interventie-arm (durvalumab + chemotherapie) ervoeren 86 van de 265 patiënten (32,5%) een ernstig ongunstig effect. Durvalumab + chemotherapie leidde in 14 (5,3%) patiënten tot ongunstige effecten met dodelijke afloop. Het is onbekend of deze sterfgevallen

<sup>8</sup>Voornamelijk als monotherapie (25,0% en 26,8% in de interventie- en controle-arm) of doublet (22,8% en 19,0% in de interventie- en controle-arm).

mogelijk interventiegerelateerd zijn (durvalumab of chemotherapie)<sup>26</sup>. In de controle-arm (chemotherapie)ervaarden 97 van de 266 patiënten (36,5%) een ernstig ongunstig effect. Chemotherapie leidde in 29 (10,9%) patiënten tot ongunstige effecten met dodelijke afloop. Het is onbekend of deze sterfgevallen mogelijk interventiegerelateerd zijn<sup>29</sup>. Het door het Zorginstituut berekende relatieve risico (RR) voor ernstige ongunstige effecten is RR 0,89 [95% BI: 0,70 tot 1,13]. De puntschatter is niet klinisch relevant.

Er is ernstig risico op bias omdat de zorgverlener en onderzoeker niet geblindeerd waren (*performance & detection bias*). Ook was het maximale aantal cycli chemotherapie hoger in de controle-arm (6 t.o.v. 4). Dit kan van invloed zijn op de resultaten voor de ongunstige effecten. Verder doorkruist de ondergrens van het BI de default grenswaarde waardoor met een niveau wordt afgewaardeerd voor onnauwkeurigheid.

GRADE-conclusie:

Er zijn geen aanwijzingen (bewijs van lage kwaliteit) dat durvalumab i.c.m. chemotherapie resulteert in een klinisch relevant effect op de kans op ernstige ongunstige effecten t.o.v. enkel chemotherapie.

Stakers als gevolg van ongunstige effecten

In de interventie-arm stakten 27 (10,2%) van de 265 patiënten minimaal 1 van de behandelingen als gevolg van ongunstige effecten. Hierbij leidde een bijwerking bij 22 patiënten (9,4%) tot stopzetting van durvalumab, en bij 12 patiënten (4,5%) tot stopzetting van carboplatine/cisplatine of etoposide<sup>26</sup>. In de controle-arm stakke 25 (9,4%) van de 266 patiënten de behandeling als gevolg van ongunstige effecten. Het door het Zorginstituut berekende relatieve risico (RR) voor stakers als gevolg van ongunstige effecten is 1,08 [BI 95%: 0,65 tot 1,81]. De puntschatter is niet klinisch relevant<sup>28</sup>.

Net als bij ernstige ongunstige effecten is er sprake van ernstig risico op bias. Verder doorkruisen de onder- en bovengrens van het BI de default grenswaarde waardoor met twee niveaus wordt afgewaardeerd voor onnauwkeurigheid.

GRADE-conclusie:

Het effect van durvalumab i.c.m. chemotherapie op de kans op staken van de behandeling als gevolg van ongunstige effecten is zeer onzeker (bewijs van zeer lage kwaliteit).

**3.4.1 Overige overwegingen**

Het Zorginstituut merkt op dat het aantal patiënten wat de chemobehandeling stakke hoger was in de controle-arm dan in de interventie-arm: 76/269 (28,3%) t.o.v. 42/268 (15,7%). Dit wordt waarschijnlijk veroorzaakt door het open-label design van de studie. Zo trokken 19/269 (7,1%) patiënten in de controle-arm hun toestemming terug, en 4/268 patiënten (1,5%) in de interventie-arm. Ook was het maximale aantal cycli chemotherapie hoger in de controle-arm (6 t.o.v. 4 cycli) wat tot meer bijwerkingen en/of belasting voor de patiënt kan leiden. Verder heeft de beroepsgroep aangegeven dat behandeling met immunotherapie al jaren onderdeel is van de standaardbehandeling van niet-kleincellige longkanker waardoor er ruime ervaring is met het hanteren van bijwerkingen van deze middelen<sup>29</sup>.

**3.5 Ervaring**

De ervaring met durvalumab is weergegeven in tabel 4. Deze is beperkt omdat het aantal patiëntjaren onder de 20.000 ligt.

Tabel 4: Ervaring met durvalumab i.c.m. carboplatine/cisplatine-etoposide vergeleken met carboplatine/cisplatine -etoposide

<i>Durvalumab i.c.m. carboplatine/cisplatine-etoposide</i>	<i>Carboplatine/cisplatine-etoposide</i>
--	--

<i>beperkt: &lt; 3 jaar op de markt of &lt; 100.000 voorschriften (niet-chronische indicatie)/20.000 patiëntjaren (chronische medicatie)</i>	x	
<i>voldoende: ≥ 3 jaar op de markt, en &gt; 100.000 voorschriften/20.000 patiëntjaren</i>		
<i>ruim: &gt; 10 jaar op de markt</i>		x

### 3.6 Toepasbaarheid

Uitgebreide informatie over de toepasbaarheid is te vinden in de SmPC. Durvalumab i.c.m. carboplatine/cisplatine-etoposide is minder breed toepasbaar dan enkel carboplatine/cisplatine-etoposide. Er zijn wel relevante verschillen in interacties en waarschuwingen. Systemische corticosteroiden of immunosuppressiva dienen vóór start van behandeling met durvalumab vermeden te worden om mogelijke interacties te voorkomen. Deze kunnen wel ingezet worden voor het behandelen van immuun gemedieerde bijwerkingen van durvalumab. Ook wordt monitoring van dergelijke bijwerkingen aangeraden<sup>1</sup>.

### 3.7 Gebruiksgemak

Het gebruiksgemak van durvalumab i.c.m. carboplatine-etoposide is weergegeven in tabel 5.

Tabel 5: Gebruiksgemak van durvalumab i.c.m. carboplatine/cisplatine-etoposide vergeleken met carboplatine/cisplatine-etoposide

	<i>Durvalumab i.c.m. carboplatine/cisplatine - etoposide</i>	<i>Carboplatine/cisplatine - etoposide</i>
Toedieningswijze	Intraveneus infuus	Intraveneus infuus
Toedieningsfrequentie	Durvalumab gedurende 4 cycli om de 3 weken, vervolgens om de 4 weken tot ziekteprogressie of onaanvaardbare toxiciteit.  Max 4 cycli carboplatine of cisplatine op dag 1 en etoposide op dag 1, 2 en 3 van een driewekelijkse cyclus	Max 4 cycli carboplatine of cisplatine op dag 1 en etoposide op dag 1, 2 en 3 van een driewekelijkse cyclus

## 4 Eindbeoordeling

### 4.1 Bespreking relevante aspecten

#### 4.1.1 *Geregistreeerde indicatie, plaatsbepaling en claim van registratiehouder*

Durvalumab i.c.m. carboplatine/cisplatine-etoposide is geregistreerd voor de behandeling van volwassen patiënten met ES-SCLC. De plaatsbepaling is gelijk aan de indicatie, namelijk de 1<sup>ste</sup> lijnsbehandeling van ES-SCLC patiënten. De registratiehouder claimt een meerwaarde t.o.v. de standaardbehandeling carboplatine/cisplatine-etoposide (chemotherapie).

#### 4.1.2 *Werkingsmechanisme*

Durvalumab is een PD-1L remmer en heeft een vergelijkbaar werkingsmechanisme als andere immunotherapieën bij niet-kleincellige longkanker. Het binden van durvalumab aan het PD-L1 ligand blokkeert de binding ervan aan de PD-1 receptor en het CD80 ligand. Hierdoor wordt activiteit van T-cellen verhoogd en daarmee de immuunrespons.

#### 4.1.3 *Effectiviteitsargumenten*

De effectiviteit en veiligheid van durvalumab i.c.m. chemotherapie t.o.v. chemotherapie zijn onderzocht in een open-label RCT (CASPIAN-studie). In sommige gevallen kon doorbehandeld worden met durvalumab na ziekteprogressie. Volgens de beroepsgroep zou dit in specifieke gevallen gerechtvaardigd zijn. De OS-resultaten (HR 0,71 en 10,3 weken overlevingswinst) van behandeling met durvalumab voldoen niet aan de gehanteerde klinische relevantiegrenzen van >12 weken én HR <0,70. Echter laat behandeling met durvalumab wel een klinisch relevant overlevingsvoordeel zien in de staart. Het overlevingsvoordeel na 27 maanden bedraagt 11,4% (in het voordeel van durvalumab). Dit effect op de lange termijn lijkt aan te houden, het verschil in percentage patiënten dat nog in leven bedraagt 11,8% bij 36 maanden. Het is van tevoren niet vast te stellen welke patiënten meer baat kunnen hebben bij behandeling met durvalumab. De claim en geregistreeerde indicatie zijn breed terwijl in de CASPIAN studie enkel patiënten met een ECOG PS van 0-1 zijn geïnccludeerd. Er is zeer zwak bewijs (kleine retrospectieve studie) dat durvalumab even effectief zou kunnen zijn bij patiënten met een ECOG PS 0-1 als ECOG PS 2. De beroepsgroep heeft aangegeven voornamelijk een plek te zien voor immunotherapie bij patiënten met ECOG PS 0-1. Ook in de internationale richtlijnen wordt immunotherapie alleen aanbevolen bij ECOG PS 0-1.

Verder is gekeken naar de effectiviteit van durvalumab t.o.v. serplulimab, een nieuwe behandeling die momenteel ook wordt beoordeeld door het Zorginstituut en waarvoor een positief cieBOM advies is uitgebracht. Beide middelen laten een statistisch significant verschil op de OS zien t.o.v. standaardbehandeling met chemotherapie. Ook laten beide middelen een langdurig effect zien bij een deel van de patiënten. Echter voldoen de OS-resultaten van serplulimab wel aan de absolute en klinische relevantiegrenzen van <HR 0,7 én >12 weken. Daarbij dient opgemerkt te worden dat er verschillen in studieopzet, patiëntpopulaties en dosering zijn. De beroepsgroep verwacht dan ook dat de effectiviteit van durvalumab en serplulimab niet klinisch relevant zal verschillen wanneer deze middelen worden ingezet in de Nederlandse behandelpraktijk.

Er zijn geen aanwijzingen (bewijs van lage kwaliteit) dat durvalumab i.c.m. chemotherapie resulteert in een negatief effect op kwaliteit van leven t.o.v. enkel chemotherapie. Mogelijk is de tijd tot symptoomverslechtering langer bij behandeling met durvalumab. De klinische relevantie hiervan is niet bekend.

Verder zijn er geen aanwijzingen (bewijs van lage kwaliteit) dat durvalumab i.c.m. chemotherapie resulteert in een klinisch relevant effect op de kans op ernstige ongunstige effecten t.o.v. enkel chemotherapie. Het is onzeker of behandeling met durvalumab leidt tot een klinisch relevante verhoging van de kans op staken van behandeling als gevolg van ongunstige effecten (bewijs van zeer lage kwaliteit). Overal lijken de ongunstige effecten van durvalumab

acceptabel. Het gaat met name om immuun gemedieerde bijwerkingen welke al bekend zijn van immunotherapieën voor niet-kleincellige longkanker.

#### 4.1.4 *Passend onderzoek argumenten*

De studieopzet, een openlabel RCT, sluit niet volledig aan bij het gewenste bewijs. Door het open-label design van de studie is er risico op bias bij de resultaten van kwaliteit van leven en ongunstige effecten. Verder was het aantal maximale cycli chemotherapie hoger in de controle-arm wat leidt tot aanvullende kans op bias.

#### 4.1.5 *Medische argumenten*

Op dit moment is er sprake van een hoge *unmet medical need* bij ES-SCLC patiënten. Chemotherapie (carboplatine/cisplatine-etoposide) is al twintig jaar de standaardbehandeling in Nederland. De prognose (mediane overleving < 12 maanden) voor deze patiënten is in de afgelopen jaren dan ook nauwelijks verbeterd. Wel zou het behandelingslandschap de komende jaren kunnen gaan veranderen, aangezien er momenteel meerdere nieuwe behandelingen worden onderzocht.

#### 4.1.6 *Afweging relevante aspecten*

Er is sprake van een hoge *unmet medical need* bij ES-SCLC patiënten. De relatieve en absolute OS-resultaten van durvalumab voldoen *nét* niet aan de gehanteerde klinische relevantiegrenzen (winst van >12 weken en HR <0,70). Er wordt wel voldaan aan het zogenaamde staartcriterium wat door het Zorginstituut wordt gehanteerd. Tezamen genomen met de input van de beroepsgroep, is het Zorginstituut van mening dat is aangetoond dat behandeling met durvalumab leidt tot een klinisch relevant overlevingsvoordeel t.o.v. de standaardbehandeling met chemotherapie. Verder zijn er geen aanwijzingen dat behandeling met durvalumab een negatief effect heeft op kwaliteit van leven. Behandeling met durvalumab lijkt ook niet te resulteren in een toename van ernstige ongunstige effecten of het staken van behandeling als gevolg van ongunstige effecten. Ook weegt de effectiviteit van durvalumab op tegen de extra belasting voor patiënten die vaker in het ziekenhuis behandeld moeten worden dan enkel met chemotherapie.

Dit alles tezamen genomen concludeert het Zorginstituut dat het toevoegen van durvalumab aan carboplatine/cisplatine-etoposide wel een meerwaarde heeft t.o.v. enkel carboplatine/cisplatine-etoposide. Op basis van het beschikbare bewijs kan enkel een conclusie getrokken worden voor patiënten met een ECOG status van 0-1.

## 4.2 **Eindconclusie**

Durvalumab i.c.m. carboplatine/cisplatine-etoposide voldoet wel aan de stand van de wetenschap en praktijk bij ES-SCLC. Het Zorginstituut concludeert op basis van de data dat de toevoeging van durvalumab aan carboplatine/cisplatine -etoposide een meerwaarde heeft ten opzichte van alleen carboplatine/cisplatine -etoposide bij patiënten met een ECOG status van 0-1

## 5 Farmacotherapeutisch Kompas

### 5.1 Oud advies

Zie voor de adviezen van de commissie BOM [nvmo.org](https://www.nvmo.org) onder durvalumab.

### 5.2 Nieuw advies

Durvalumab, in combinatie met carboplatine/cisplatine en etoposide, kan worden toegepast bij de eerstelijnsbehandeling van volwassenen met uitgebreide ziekte van kleincellige longkanker (ES-SCLC) met een ECOG status van 0-1. De combinatiebehandeling geeft een klinisch relevante grotere kans op overleving ten opzichte van de standaardbehandeling (carboplatine/cisplatine en etoposide).

# Bijlage 1: Zoekstrategie

## **Zoekstrategie literatuur**

De literatuursearch is doorgevoerd in PubMed en de Cochrane Library in december 2025 met de volgende zoektermen:

(durvalumab) AND (SCLC). Filters applied: Meta-Analysis, Randomized Controlled Trial.

## Bijlage 2: Overzicht geïnccludeerde studies

Eerste auteur, jaar van publicatie	Type onderzoek, bewijsklasse, follow-up duur	Aantal patiënten	Patiëntkenmerken	Interventie en vergelijkende behandeling	Relevante uitkomstmaten	Commentaar, risk of bias
Paz <i>et al.</i> , 2019	Fase 3, open-label, multicenter RCT. Follow-up: 14,2 maanden	N=537	Patiënten $\geq 18$ jaar met ES-SCLC die nog geen eerdere systemische behandeling hebben gehad. Minimaal 1 meetbare laesie volgens RECIST 1.1, ECOG PS van 0 of 1, adequate orgaanfunctie en een levensverwachting $\geq 12$ weken.	Interventie: Durvalumab 1500 mg elke 3 weken voor 4 cycli i.c.m. maximaal 4 cycli van carboplatine of cisplatine 5-6 mg/ml/min op dag 1 en etoposide 80-100 mg/m <sup>2</sup> op dag 1, 2 en 3 van een driewekelijkse cyclus. Opgevolgd door onderhoudstherapie met durvalumab tot ziekteprogressie of onacceptabele toxiciteit (n=268) Controle: Placebo i.c.m. maximaal 6 cycli van carboplatine/cisplatine-etoposide (zie hierboven) (n=269)	<b>Primair:</b> Overall survival <b>Secundair:</b> Progressievrije overleving, response rate (RECIST), objectieve respons rate en veiligheid, patiënt-gerapporteerde uitkomstmaat (EQ-5D-5L, EORTC QLQ-C30 en de EORTC QLQ-LC13)	Eerste analyse
Goldman <i>et al.</i> , 2020	Fase 3, open-label, multicenter RCT. Follow-up: max 12 maanden	Idem	Idem	Idem	Idem	Patiënt-gerapporteerde uitkomstmaten
Goldman <i>et al.</i> , 2021	Fase 3, open-label, multicenter RCT. Follow-up: 25,1 maanden	Idem	Idem	Idem	Idem	Interim-analyse
Paz <i>et al.</i> , 2022	Fase 3, open-label, multicenter RCT. Follow-up: 39,4 maanden	Idem	Idem	Idem	Idem	Primaire analyse
Reinmuth <i>et al.</i> , 2025	Fase 3, open-label, multicenter RCT.	Idem	Idem	Idem	Idem	Primaire analyse, subgroup analyses

---

Follow-up: 39,4  
maanden

---

## Bijlage 3: Overzicht gebruikte richtlijnen en standaarden

Organisatie, ref	Datum	Titel
EMA	2025	Samenvatting van de productkenmerken durvalumab
EMA	2020	European Public Assessment Report (EPAR) durvalumab
NVALT	2025	Richtlijn Kleincellig longcarcinoom (hoofdstuk 1 <sup>ste</sup> lijnsbehandeling ES-SCLC dateert uit 2011)

## Bijlage 4: Baseline tabel

	Durvalumab plus platinum- etoposide (n=268)	Platinum- etoposide (n=269)
Median age, years	62 (58–68)	63 (57–68)
Age group, years		
<65	167 (62%)	157 (58%)
≥65	101 (38%)	112 (42%)
Sex		
Men	190 (71%)	184 (68%)
Women	78 (29%)	85 (32%)
Race		
White	229 (85%)	221 (82%)
Asian	36 (13%)	42 (16%)
Black or African American	2 (1%)	3 (1%)
Other or missing	1 (<1%)	3 (1%)
Disease stage		
III	28 (10%)	24 (9%)
IV	240 (90%)	245 (91%)
WHO performance status		
0	99 (37%)	90 (33%)
1	169 (63%)	179 (67%)
Smoking history		
Never smoker	22 (8%)	15 (6%)
Former smoker	126 (47%)	128 (48%)
Current smoker	120 (45%)	126 (47%)
Brain or CNS metastases		
Yes	28 (10%)	27 (10%)
No	240 (90%)	242 (90%)
Liver metastases		
Yes	108 (40%)	104 (39%)
No	160 (60%)	165 (61%)

Data are median (IQR) or n (%). Data cutoff was March 11, 2019.  
Platinum-etoposide=etoposide plus either cisplatin or carboplatin.

Bron: *Paz-ares et al. 2019*

## Bijlage 5: 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
Goldman et al., 2020	+	?	-	-	+	+	+
Goldman et al., 2021	+	?	-	-	+	+	+
Paz et al., 2019	+	?	-	-	+	+	+
Paz et al., 2022	+	?	-	-	+	+	+
Reinmuth et al., 2025	+	?	-	-	+	+	+

*Selection, performance and detection bias:* Patiënten konden in sommige gevallen na progressie doorbehandeld worden met durvalumab. Dit kan leiden tot *selectie bias* waarbij voornamelijk de fittere patiënten doorbehandeld worden. Resultaten op kwaliteit van leven kunnen hierdoor beïnvloed worden: doorbehandeling geeft hoop en met name de fittere patiënten blijven de vragenlijsten invullen. Er wordt niet gerapporteerd hoeveel patiënten doorbehandeld zijn na progressie. Verder waren zowel patiënten als het personeel/beoordelaars niet geblindeerd (open-label). Ook was het maximale aantal cycli chemotherapie hoger in de controle-arm (6 cycli t.o.v. 4 cycli). Voor uitkomstmaten zoals kwaliteit van leven en ongunstige effecten kan dit tot bias leiden.

# Bijlage 6: GRADE evidence profiel

Directe vergelijking durvalumab i.c.m. carboplatine/cisplatine-etoposide (D+C) versus carboplatine/cisplatine-etoposide (C) bij ES-SCLC: GRADE evidence profiel.

Certainty assessment							Aantal patiënten		Effect		Certainty	Importantie
Aantal studies	Studieopzet	Risk of bias	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauwkeurigheid	Andere factoren	D+C (n=268)	C (n=269)	Relatief (95% BI)	Absoluut (95% BI)		

Algehele overleving gemeten met overall survival (OS); (mediane follow-up: 39,4 maanden; MID: <HR 0,7 én >12 weken óf toename OS-winst ≥10% vanaf jaar 2 op het moment dat 20% van de patiënten in de interventie-arm nog at risk is

1	RCT	Niet ernstig <sup>a</sup>	N.v.t.	Niet ernstig	Ernstig <sup>b</sup>	Niet gevonden	221/268 (82,5%) Mediane OS= 12,9 maanden (95% BI: 11,3 tot 14,7)	248/269 (92,2%) Mediane OS= 10,5 maanden (95% BI: 9,3 tot 11,2)	HR 0,71; (95% BI: 0,60 tot 0,86; P=0,0003)	2,4 maanden (6,1 weken) overlevingswinst 85 minder per 1000 (138 minder tot 33 minder)*	⊕⊕⊕○ Redelijk	Cruciaal
1	RCT	Niet ernstig <sup>a</sup>	N.v.t.	Niet ernstig	Ernstig <sup>c</sup>	Niet gevonden	20,7% (95% BI: 16,0 tot 25,7)	9,3% (95% BI: 6,2 tot 13,2)	n.v.t.	27-maanden overlevingswinst: 11,4% (95% BI niet gerapporteerd)	⊕⊕⊕○ Redelijk	Cruciaal

Kwaliteit van leven gemeten met EORT-QLQ-LC13 & EORT-QLQ-C30 (follow-up: maximaal 12 maanden, MID ≥ 10 punten)

Certainty assessment							Aantal patiënten		Effect		Certainty	Importantie
Aantal studies	Studieopzet	Risk of bias	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauwkeurigheid	Andere factoren	D+C (n=268)	C (n=269)	Relatief (95% BI)	Absoluut (95% BI)		
1	RCT	Ernstig <sup>d,e</sup>	N.v.t.	Niet ernstig	Niet te bepalen <sup>f</sup>	Niet gevonden	N=260	N=261	De EORT-QLQ-LC13 symptomen en GHS score laten geen relevant verschil zien tussen de behandelarmen. Voor beide vragenlijsten is geen geaggregeerde analyse beschikbaar.		⊕⊕○○ Laag	Cruciaal

Ernstige ongunstige effecten (SAE) (follow-up: mediaan 39,4 maanden; MID: RR 0,75 of 1,25)

1	RCT	Ernstig <sup>d</sup>	N.v.t.	Niet ernstig	Ernstig <sup>g</sup>	Niet gevonden	86/265 (32,5%)	97/266 (36,5%)	RR 0,89 [95% BI: 0,70 tot 1,13] *	40 minder per 1000 (109 minder tot 47 meer)*	⊕⊕○○ Laag	Cruciaal
---	-----	----------------------	--------	--------------	----------------------	---------------	----------------	----------------	-----------------------------------	--	--------------	----------

Aantal stakers als gevolg van AE (follow-up: mediaan 25,1 maanden; MID: RR 0,75 of 1,25)

1	RCT	Ernstig <sup>d</sup>	N.v.t.	Niet ernstig	Zeer ernstig <sup>h</sup>	Niet gevonden	27/265 (10,2%)	25/266 (9,4%)	RR 1,08 [BI 95%: 0,65 tot 1,81]*	8 meer per 1000 (33 minder tot 76 meer)*	⊕○○○ Zeer laag	Cruciaal
---	-----	----------------------	--------	--------------	---------------------------	---------------	----------------	---------------	----------------------------------	--	-------------------	----------

\* Berekend door het Zorginstituut.

A: Het open-label design van de studie heeft geen relevant effect op de OS aangezien het een harde uitkomstmaat betreft.

B: De bovengrens van het 95%-BI doorkruist de klinische relevantiegrens. Er wordt met één niveau afgewaardeerd voor onnauwkeurigheid.

C: De puntschatter van de overlevingswinst voldoet aan de klinische relevantiegrens van  $\geq 10\%$ . Het 95%-betrouwbaarheidsinterval van dit verschil is onbekend, maar het is zeer waarschijnlijk dat 10 hierbinnen valt.

D: Een hoger maximaal aantal cycli chemotherapie in de controle-arm (6 t.o.v. 4 cycli) kan invloed hebben op de resultaten voor de kwaliteit van leven en van ongunstige effecten/bijwerkingen. Dit geeft een hoog risico op bias (*performance & detection bias*). Omdat de curves voor de GHS overlappen in die periode van de behandeling, is het onwaarschijnlijk dat de twee extra cycli chemo in de controle-arm invloed heeft gehad op kwaliteit van leven. Om deze reden wordt enkel bij de ongunstige effecten afgewaardeerd op risico op bias.

E: Er is kans op *selection bias* door eventuele doorbehandeling met durvalumab na progressie (zie bijlage 5). Ook is er een gebrek aan blinding. Dit kan resultaten van kwaliteit van leven beïnvloeden waardoor met één niveau wordt afgewaardeerd op risico op bias.

F: Voor de EORT-QLQ-LC13 zijn de resultaten tussen de armen enkel per symptoom berekend (middels een MRMM model). Voor de EORT-QLQ-C30 (en LC13) is per domein berekend wat de tijd voor verslechtering was voor patiënten die op baseline een GHS score boven de 10 en een symptoomscore onder de 90 hadden voor symptomen. Door het ontbreken van geaggregeerde analyses per vragenlijst kan nauwkeurigheid niet beoordeeld worden en wordt er met één niveau afgewaardeerd. Echter is er een sterke overlap in de BI's van de GHS resultaten in beide armen. De resultaten van de EQ-5D-5L VAS score zijn niet gepubliceerd.

G: De ondergrens van het 95%-BI doorkruist de default grenswaarde. Er wordt met een niveau afgewaardeerd voor onnauwkeurigheid.

H: De onder- en bovengrens van het 95%-BI doorkruizen de default grenswaarde. Er wordt met twee niveaus afgewaardeerd voor onnauwkeurigheid.

# Literatuur

1. EMA. SmPC durvalumab. 2025: pagina's. Geraadpleegd op via.
2. Staatscourant (2018). Regeling van de Minister voor Medische Zorg van 29 augustus 2018, kenmerk 1410322-180176-Z, houdende wijziging van de Regeling zorgverzekering in verband met het durvalumab, AFT en PTED. from <https://zoek.officielebekendmakingen.nl/stcrt-2018-49948.html>
3. Zorginstituut Nederland (2019). Pakketadvies sluisgeneesmiddel durvalumab (Imfinzi®) voor volwassenen met lokaal gevorderd, irresectabel niet-kleincellig longcarcinoom. 2025, from <https://www.zorginstituutnederland.nl/documenten/2019/04/01/pakketadvies-sluisgeneesmiddel-durvalumab-imfinzi-voor-volwassenen-met-lokaal-gevorderd-irresectabel-niet-kleincellig-longcarcinoom>.
4. Zorginstituut Nederland (2019). Basispakket uitgebreid met nieuwe medicatie tegen kanker. from <https://www.horizonscangeneesmiddelen.nl/nieuws/64e764d8-a3de-4cc5-8b8f-4c6cdb441e0c>.
5. CBS (2020). 54 procent sterfgevallen in 2019 door kanker of hart- en vaatziekten. 2025, from <https://www.cbs.nl/nl-nl/nieuws/2020/27/54-procent-sterfgevallen-in-2019-door-kanker-of-hart-en-vaatziekten>.
6. Stichting Kanker (2025). Wat is longkanker? 2025, from <https://www.kanker.nl/kankersoorten/longkanker/algemeen/wat-is-longkanker>.
7. Longkanker Nederland (2025). Soorten longkanker. 2025, from <https://www.longkankernederland.nl/longkanker/soorten-longkanker%20/>.
8. FMS. Kleincellig Longkanker 2025.
9. NTVO (2025). Longkanker (kleincellig). 2025, from <https://www.ntvo.nl/conditions/longkanker-kleincellig/>.
10. IKNL (2025). Cijfers over longkanker. 2025, from <https://iknl.nl/kankersoorten/longkanker/cijfers>.
11. Erasmuc MC (2025). Kleincellige longkanker. 2025, from <https://www.erasmusmc.nl/nl-nl/kankerinstituut/patientenzorg/aandoeningen/kleincellige-longkanker>.
12. Stichting Kanker (2025). Overlevingscijfers van kleincellige longkanker 2025, from <https://www.kanker.nl/kankersoorten/longkanker/algemeen/overlevingscijfers-van-kleincellige-longkanker>.
13. Dingemans AMC, Früh M, Ardizzoni A, et al. Small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up<sup>#x2606;</sup>. Annals of Oncology 2021; 32: 839-53.
14. NVMO. PASKWIL 2023 2023.
15. NVMO (2019). Atezolizumab met chemotherapie als eerstelijns behandeling voor 'extensive stage' kleincellig longcarcinoom. 2025, from <https://www.nvmo.org/bom/atezolizumab-met-chemotherapie-als-eerstelijns-behandeling-voor-extensive-stage-kleincellig-longcarcinoom/?meta>.
16. NVMO (2021). Durvalumab met chemotherapie als eerstelijnsbehandeling voor 'extensive stage' kleincellig longcarcinoom. 2025, from <https://www.nvmo.org/bom/durvalumab-met-chemotherapie-als-eerstelijnsbehandeling-voor-extensive-stage-kleincellig-longcarcinoom/?meta>.
17. CieBOM (2026). Herbeoordeling: Durvalumab met chemotherapie als eerstelijnsbehandeling voor 'extensive stage' kleincellig longcarcinoom. from <https://www.nvmo.org/bom/herbeoordeling-durvalumab-met-chemotherapie-als-eerstelijnsbehandeling-voor-extensive-stage-kleincellig-longcarcinoom/>
18. NVMO (2025). Serplulimab en chemotherapie bij 'extensive stage' kleincellig longcarcinoom. 2025, from <https://www.nvmo.org/bom/serplulimab-en-chemotherapie-bij-extensive-stage-kleincellig-longcarcinoom/?meta>.
19. Zorginstituut Nederland. Beoordeling Stand van de Wetenschap en Praktijk 2023 2023.
20. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. J Natl Cancer Inst 1993; 85: 365-76.
21. Stead ML, Brown JM, Velikova G, et al. Development of an EORTC questionnaire module to be used in health-related quality-of-life assessment for patients with multiple myeloma. European Organization for Research and Treatment of Cancer Study Group on Quality of Life. Br J Haematol 1999; 104: 605-11.
22. 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.
23. Osoba D, Rodrigues G, Myles J, et al. Interpreting the significance of changes in health-related quality-of-life scores. J Clin Oncol 1998; 16: 139-44.
24. Goldman JW, Dvorkin M, Chen Y, et al. Durvalumab, with or without tremelimumab, plus platinum-etoposide versus platinum-etoposide alone in first-line treatment of extensive-stage small-cell lung cancer

- (CASPIAN): updated results from a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2021; 22: 51-65.
25. Goldman JW, Garassino MC, Chen Y, et al. Patient-reported outcomes with first-line durvalumab plus platinum-etoposide versus platinum-etoposide in extensive-stage small-cell lung cancer (CASPIAN): a randomized, controlled, open-label, phase III study. *Lung Cancer* 2020; 149: 46-52.
26. Paz-Ares L, Chen Y, Reinmuth N, et al. Durvalumab, with or without tremelimumab, plus platinum-etoposide in first-line treatment of extensive-stage small-cell lung cancer: 3-year overall survival update from CASPIAN. *ESMO Open* 2022; 7: 100408.
27. Paz-Ares L, Dvorkin M, Chen Y, et al. Durvalumab plus platinum-etoposide versus platinum-etoposide in first-line treatment of extensive-stage small-cell lung cancer (CASPIAN): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 2019; 394: 1929-39.
28. Reinmuth N, Goldman JW, Chen Y, et al. Durvalumab Plus Platinum-Etoposide in Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer: Outcomes in Age, Sex, and Platinum Subgroups From the Phase 3 CASPIAN Study. *Clin Lung Cancer* 2025; 26: 626-41.
29. EMA. EPAR durvalumab. 2020: pagina's. Geraadpleegd op via.
30. Asao T, Saida Y, Watanabe S, et al. Durvalumab, carboplatin, and etoposide in patients who are treatment-naïve with extensive-stage small-cell lung cancer and poor performance status (NEJ045A): a single-arm phase 2 trial. *The Lancet Respiratory Medicine* 2025; 13: 1057-66.
31. Cheng Y, Han L, Wu L, et al. Effect of First-Line Serplulimab vs Placebo Added to Chemotherapy on Survival in Patients With Extensive-Stage Small Cell Lung Cancer: The ASTRUM-005 Randomized Clinical Trial. *Jama* 2022; 328: 1223-32.
32. Cheng Y, Zhang S, Han L, et al. First-line serplulimab plus chemotherapy in extensive-stage small-cell lung cancer: Updated results and biomarker analysis from the ASTRUM-005 randomized clinical trial. *Cancer Commun (Lond)* 2025; 45: 990-1009.
33. Wang S, Li Y, Liu Z, et al. Efficacy and safety of first-line immune checkpoint inhibitors combined with chemotherapy for extensive-stage small cell lung cancer: A network meta-analysis. *Lung Cancer* 2023; 178: 47-56.
34. Zhang T, Li W, Diwu D, et al. Efficacy and safety of first-line immunotherapy plus chemotherapy in treating patients with extensive-stage small cell lung cancer: a Bayesian network meta-analysis. *Front Immunol* 2023; 14: 1197044.
35. Lamberti G, Andrini E, Zappi A, et al. Phase III meta-analysis of first-line chemo-immunotherapy in ES-SCLC: Survival benefit without detectable class-level differences. *Lung Cancer* 2026; 215.
36. NVMO (2025). Durvalumab na chemoradiotherapie bij limited-stage kleincellig longcarcinoom. from <https://www.nvmo.org/bom/durvalumab-na-chemoradiotherapie-bij-limited-stage-kleincellig-longcarcinoom/>
37. Cheng Y, Chen J, Zhang W, et al. Benmelstobart, anlotinib and chemotherapy in extensive-stage small-cell lung cancer: a randomized phase 3 trial. *Nat Med* 2024; 30: 2967-76.
38. Horn L, Mansfield AS, Szczesna A, et al. First-Line Atezolizumab plus Chemotherapy in Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2018; 379: 2220-9.
39. Yamamoto K, Ninomaru T, Okada H, et al. Continuous immunotherapy beyond progression in clinical practice for small cell lung cancer. *Thorac Cancer* 2024; 15: 1271-5.
40. Li L, Liu T, Liu Q, et al. Rechallenge of immunotherapy beyond progression in patients with extensive-stage small-cell lung cancer. *Front Pharmacol* 2022; 13: 967559.



Zorginstituut Nederland

# Budgetimpactanalyse van durvalumab (Imfinzi®) bij de behandeling van uitgebreid kleincellig longkanker (ES-SCLC)

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

Definitief | 30 april 2026

# Colofon

Zaaknummer	2025014917
Contactpersoon	A. van der Waal Manager Geneesmiddelen
Contactgegevens	<a href="mailto:vrAGEN@zinl.nl">vrAGEN@zinl.nl</a> 020-7978227
Afdeling	Directie Onderzoek, Ontwikkeling en Geneesmiddelen Team Geneesmiddelen
Registratiehouder	AstraZeneca b.v.

# 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
2.2	Substitutie	7
2.3	Kosten per patiënt per jaar	7
2.4	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 durvalumab (Imfinzi®) in het verzekerde pakket. 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 de registratiehouder aangeeft dat de behandeling een therapeutische meerwaarde heeft ten opzichte van de vergelijkende behandeling. Het Zorginstituut heeft na advisering door de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) geconcludeerd dat behandeling met durvalumab (Imfinzi®) in combinatie met etoposide en carboplatine of cisplatine voldoet aan de stand van wetenschap en praktijk bij patiënten met ES-SCLC en ECOG PS 0-1 (zie farmacotherapeutisch rapport paragraaf 4.2).

## 1.1 Geregistreerde indicatie

Durvalumab (Imfinzi®) in combinatie met etoposide en carboplatine of cisplatine is geregistreerd voor de eerstelijnsbehandeling van volwassenen met kleincellige longkanker in gevorderd stadium (ES-SCLC).

De registratiehouder vraagt vergoeding aan voor de bovenstaande indicatie.

## 1.2 Plaats in het behandelalgoritme

Longkanker wordt op basis van het type cellen tumoren onderverdeeld in niet-kleincellige longkanker (NSCLC) en kleincellige longkanker (SCLC). Bij SCLC wordt vervolgens onderscheid gemaakt tussen beperkte en uitgebreide SCLC: 'limited-stage' SCLC (LS-SCLC) en 'extensive-stage' SCLC (ES-SCLC). Bij het merendeel van de patiënten is er bij diagnose sprake van ES-SCLC en bevindt de tumor zich niet binnen één bestralingsgebied. Behandeling voor deze patiënten is palliatief van aard.

De behandeling van ES-SCLC staat beschreven in de richtlijn 'kleincellig longcarcinoom [2025]' van de Nederlandse Vereniging van Artsen voor Longziekten en Tuberculose (NVALT; hierna beroepsgroep).<sup>[1]</sup> De module "eerstelijnsbehandeling – ES-SCLC" dateert echter uit 2011. In Nederland is combinatiechemotherapie met cisplatine of carboplatine i.c.m. etoposide de standaard eerstelijnsbehandeling voor patiënten met ES-SCLC en een ECOG-PS van 0 tot 3. De aanbevolen combinatie bestaat uit 4 tot 6 kuren met carboplatine of cisplatine, in combinatie met etoposide. In de Nederlandse klinische praktijk wordt volgens de beroepsgroep meestal 4 cycli carboplatine i.c.m. etoposide toegepast, vanwege het gunstigere veiligheidsprofiel ten opzichte van cisplatine.

Sinds de laatste update van de eerstelijnsbehandelmodule (2011) zijn er nieuwe immuuntherapieën voor de eerstelijnsbehandeling van ES-SCLC op de markt gekomen: atezolizumab, durvalumab en serplumimab. De Commissie Beoordeling Oncologische Middelen (CieBOM) heeft geconcludeerd dat atezolizumab niet voldoet aan de PASKWIL-criteria, waardoor deze in Nederland niet ingezet en vergoed wordt voor ES-SCLC. De CieBOM heeft in 2025 een positief advies uitgebracht over serplulimab als toevoeging aan chemotherapie als behandeling bij patiënten met ES-SCLC. De CieBOM heeft voor durvalumab in 2021 een negatief advies uitgebracht omdat het destijds niet voldeed aan de PASKWIL-criteria. In 2024 heeft de CieBOM de PASKWIL-criteria aangepast, waardoor durvalumab in maart 2026 toch een positieve beoordeling van het CieBOM heeft gekregen.

In tegenstelling tot de Nederlandse richtlijn heeft de European Society for Medical Oncology (ESMO)-richtlijn (2011) deze immunotherapieën al opgenomen in de Europese richtlijn. Deze beveelt het gebruik van PD-L1-remmers aanvullend op platinumchemotherapie met etoposide

aan als eerstelijnsbehandeling bij patiënten met een ECOG PS van 0–1. De ESMO-richtlijn adviseert om de combinatie van chemotherapie met PD-L1 remmers niet toe te passen bij patiënten met minder algemene fitheid (ECOG PS  $\geq 2$ ). Bij patiënten met een hogere leeftijd en/of slechtere ECOG PS wordt vaak best ondersteunende zorg ingezet.<sup>[2]</sup> De registratiehouder vraagt vergoeding aan voor de gehele patiëntpopulatie en niet expliciet voor fitte patiënten met ECOG PS van 0-1.

## 2 Uitgangspunten

### 2.1 Aantal patiënten

Data van het Integraal Kankercentrum Nederland (IKNL) laten zien dat er in 2024 1.745 nieuwe patiënten met SCLC zijn gediagnosticeerd.<sup>[3]</sup> Van deze groep zit naar schatting 70% van de patiënten in het uitgebreide stadium (*extensive stage*; ES) (n=1.222).<sup>[3]</sup> De incidentie van ES-SCLC is in de afgelopen jaren vrij stabiel gebleven: in 2022, 2023 en 2024 werd respectievelijk bij 1.115, 1.038 en 1.222 patiënten ES-SCLC vastgesteld.<sup>[3]</sup> Dit geeft een gemiddelde jaarlijkse incidentie van 1.125 patiënten met ES-SCLC. Gezien de ernst van ES-SCLC en de mediane overleving van 10 tot 12 maanden rekent het Zorginstituut in deze budgetimpactanalyse enkel met incidente patiënten en niet met prevalentie patiënten. Daarbij wordt aangenomen dat de incidentie aantallen stabiel blijven over de tijd.

Op basis van een IKNL-analyse blijkt dat 50% van de patiënten met ES-SCLC een ECOG-PS 0-1 heeft (n≈562).<sup>[4]</sup> Dit aandeel relatief fitte patiënten wordt bevestigd door de beroepsgroep. Niet alle ES-SCLC patiënten met ECOG PS 0-1 zullen een eerstelijnsbehandeling ondergaan. De beroepsgroep verwacht bij de introductie van durvalumab dat 70% van de patiënten met ECOG PS 0-1 een eerstelijnsbehandeling ondergaat (n≈394). Dit komt overeen met IKNL-cijfers uit 2021 waaruit blijkt dat 71% van de patiënten met ECOG PS 0 en 64% van de patiënten met ECOG PS 1 een eerstelijnsbehandeling ondergaat.<sup>[3]</sup> Het Zorginstituut concludeert hieruit dat de introductie van durvalumab niet tot aanzienlijk meer patiënten leidt die een eerstelijnsbehandeling zullen ontvangen. Ook de patiëntvereniging geeft aan dat ondanks de gunstige overlevingseffecten van durvalumab er ook patiënten zijn die de voorkeur geven aan zo min mogelijk ziekenhuisbezoeken in de laatste fase van hun leven. Het Zorginstituut neemt daarom in deze budgetimpactanalyse aan dat 50% van de patiënten met ES-SCLC relatief fit is (ECOG PS 0-1) en dat 70% van deze patiënten een eerstelijnsbehandeling ondergaat.<sup>[3]</sup>

#### Marktpenetratie

De registratiehouder schat een marktpenetratie 80% in jaar 3. De redenatie van deze snelle en hoge marktpenetratie is dat internationaal al ervaring is opgedaan met het gebruik van PD(L)-1 remmers bij SCLC, immuuntherapie bij de behandeling van NSCLC al geruime tijd onderdeel is van de standaardbehandeling in Nederland en er verwacht wordt dat durvalumab een klinisch voordeel heeft voor een deel van de patiënten.<sup>[5]</sup> De beroepsgroep bevestigt een beeld van hoge en snelle marktpenetratie en geeft aan dat toevoeging van immuuntherapie aan chemotherapie mogelijk voor een subgroep van patiënten tot langdurigere ziektecontrole en overleving leidt. Gelet op de gunstige studieresultaten, de internationale ervaring met PD(L)-1 remmers en het standpunt van de beroepsgroep gaat het Zorginstituut uit van een hogere marktpenetratie van 80% in jaar 1 en 100% in jaar 2 en 3.

Tabel 1. Geschatte aantal patiënten dat jaarlijks in aanmerking komt voor behandeling met durvalumab

	Jaar 1	Jaar 2	Jaar 3
Incidentie ES-SCLC	1125	1125	1125
Incidente ES-SCLC patiënten met ECOG PS 0-1 (50%)	562	562	562
Waarvan behandeling met chemotherapie ontvangt (70%)	394	394	394
Marktpenetratie	80%	100%	100%
<b>Totale aantal patiënten dat per jaar gebruik zal maken van durvalumab</b>	<b>315</b>	<b>394</b>	<b>394</b>

## 2.2 Substitutie

Het nieuwe geneesmiddel durvalumab zal worden toegevoegd aan de huidige standaardbehandeling met combinatiechemotherapie. Omdat de toevoeging van durvalumab niet leidt tot andere kosten van combinatiechemotherapie neemt het Zorginstituut de kosten van chemotherapie niet op in deze budgetimpactanalyse.

## 2.3 Kosten per patiënt per jaar

### *Durvalumab*

De apotheekinkoopprijs (AIP) van durvalumab (Imfinzi®) is €1.850 per vial van 500 mg.<sup>[6]</sup> Durvalumab wordt intraveneus toegediend in een dosering van 1500 mg. Voor de eerste 4 cycli wordt dit elke 3 weken toegediend, in combinatie met chemotherapie (inductiefase). Daarna wordt durvalumab als monotherapie elke 4 weken toegediend, tot aan progressie of onaanvaardbare toxiciteit (onderhoudsfase). Omdat de relatieve doseringsintensiteit (95,4%) geen invloed heeft op de behandelkosten van durvalumab rekent het Zorginstituut vanuit pragmatisch oogpunt met de aanbevolen dosering.

Omdat op het moment van data cut-off nog patiënten op behandeling met durvalumab zaten, dient de behandelduur en de daarmee gepaard gaande behandelkosten van durvalumab te worden geëxtrapoleerd. In lijn met de kosteneffectiviteitsanalyse wordt de time-to-treatment discontinuation (TTD) gebruikt om de behandelduur van durvalumab te schatten. Op basis van deze curve wordt de gemiddelde behandelduur geschat op 7,5 maanden. Na de inductiefase van 12 weken (4 cycli van 3 weken) duurt de onderhoudsfase nog 20,5 weken. Dit zijn 5,1 cycli.

Tabel 2: Kosten per patiënt van durvalumab

Inkoopkosten per 500 mg (A.I.P.)	€ 1850
Dosering per cyclus	1500 mg
Aantal vials nodig per toediening	3
<b>Inductiefase (4 cycli van 3 weken)</b>	
Aantal toedieningen	4
Totale kosten	€ 22.200
<b>Onderhoudsfase (5,1 cycli van 4 weken)</b>	
Aantal toedieningen	5,1
Totale kosten	€ 28.444
<b>Totale kosten per jaar</b>	<b>€ 50.644</b>

Omdat patiënten gedurende het jaar gediagnostiseerd worden, wordt aangenomen dat patiënten gemiddeld genomen halverwege het jaar beginnen met de behandeling. In het eerste jaar bedragen de behandelkosten € 41.625 en in het tweede jaar € 9.019. Er wordt in deze BIA geen rekening gehouden met het eigen risico en/of eigen bijdragen.

## 2.4 Aannames

De berekeningen zijn gebaseerd op de volgende aannames:

- Het absolute aantal incidentie patiënten met ES-SCLC blijft stabiel.
- Enkel patiënten ECOG PS 0 en 1 komen in aanmerking voor behandeling met durvalumab. Van de patiënten met ES-SCLC patiënten heeft 50% van een goede algemene gezondheid (ECOG PS 0 of 1).
- 70% van de patiënten met ECOG PS 0 en 1 ondergaat een eerstelijnsbehandeling.
- Patiënten die in aanmerking komen voor durvalumab ontvangen op dit moment een combinatiechemotherapie. De introductie van durvalumab heeft geen invloed op het aandeel patiënten dat een eerstelijnsbehandeling wenst te ondergaan.
- De verwachte gemiddelde behandelduur is 7,5 maanden
- Patiënten worden gemiddeld halverwege het jaar gediagnostiseerd.
- Er vindt geen *vial sharing* plaats.

## 3 Budgetimpact

In tabel 3 staat een overzicht van het macrokostenbeslag en de totale budgetimpact wanneer durvalumab aan het bestaande behandelingsarsenaal wordt toegevoegd bij de indicatie ES-SCLC.

In de tabel zijn alleen de geneesmiddelenkosten meegenomen. Mogelijke extra kosten of besparingen daarbuiten zijn hierbij buiten beschouwing gelaten.

Het macrokostenbeslag van durvalumab bedraagt in jaar 3 € 20 miljoen. Omdat het toevoegen van durvalumab geen invloed heeft op de behandelkosten van chemotherapie zijn de meerkosten gelijk aan het macrokostenbeslag van durvalumab.

Tabel 3: Budgetimpact

	Jaar 1	Jaar 2	Jaar 3
Aantal patiënten	315	394	394
Kosten nieuwe patiënten	€13.111.875	€16.400.250	€16.400.250
Kosten continuerende patiënten	-	€2.840.906	€3.553.388
<b>Totaal</b>	<b>€13.111.875</b>	<b>€19.241.156</b>	<b>€19.953.638</b>

## 4 Conclusie

Naar verwachting zullen er **394** patiënten met ES-SCLC gebruik maken van durvalumab in jaar 3. De kosten per patiënt bedragen €50.644 bij een gemiddelde behandelduur van 7,5 maanden. Omdat durvalumab wordt toegevoegd aan behandeling met chemotherapie vindt er geen substitutie plaats.

In jaar 3 bedraagt het van makrokostenbeslag van durvalumab **€ 20 miljoen**. De budgetimpact is gelijk aan het makrokostenbeslag.

Er bestaat onzekerheid over het aantal patiënten wat behandeld zal worden met durvalumab. Naast durvalumab wordt ook serplulimab, tevens een PD(L)-1 remmers, momenteel door het Zorginstituut beoordeeld. Mochten beide PD(L)-1-remmers beschikbaar komen, dan zal het daadwerkelijke aantal patiënten wat met durvalumab behandeld zal worden lager uitvallen. Op dit moment kan daar echter nog geen inschatting van worden gemaakt.

*De inhoudelijke bespreking is afgerond in de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) vergadering van 13 april 2026.*

## 5 Referenties

1. Federatie Medisch Specialisten (FMS). Richtlijn kleincellig Longkanker 2025.
2. IKNL (2025). Cijfers over longkanker. 2025, Via <https://iknl.nl/kankersoorten/longkanker/cijfers>.
3. Integraal Kankercentrum Nederland (IKNL) (2025). Cijfers over longkanker. 2025, Via <https://iknl.nl/kankersoorten/longkanker/cijfers>.
4. Dumoulin DW, Aarts MJ, De Ruyscher D, et al. Trends in the epidemiology of small-cell lung cancer: a Dutch nationwide population-based study over 1989-2020. Eur J Cancer 2023; 191: 112985. via 10.1016/j.ejca.2023.112985.
5. Nederlandse Vereniging voor Medische Oncologie (NVMO) (2025). Advies commissie BOM: Serplulimab en chemotherapie bij 'extensive stage' kleincellig longcarcinoom. 2025, Via <https://www.nvmo.org/bom/serplulimab-en-chemotherapie-bij-extensive-stage-kleincellig-longcarcinoom/?meta>.
6. medicijnkosten.nl. Retrieved Augustus, 2024, Via <https://www.medicijnkosten.nl/>.



Zorginstituut Nederland

# Farmaco-economisch rapport voor durvalumab (Imfinzi®) bij de behandeling van uitgebreid kleincellig longkanker (ES-SCLC)

Onderdeel van de initiële beoordeling van specialistische geneesmiddelen

Definitief

| 30 april 2026

## Colofon

Zaaknummer	2025014917
Contactpersoon	A. van der Waal Manager Geneesmiddelen
Contactgegevens	<a href="mailto:vrage@zinl.nl">vrage@zinl.nl</a> 020-7978227
Afdeling	Directie Onderzoek, Ontwikkeling en Geneesmiddelen Team Geneesmiddelen
Registratiehouder	AstraZeneca b.v.
Bijlage(n)	Bijlage A: Methodiek en resultaten zoals beschreven door de registratiehouder Bijlage B: Discussiepunten t.a.v. het dossier van de registratiehouder

# Inhoudsopgave

## Colofon 2

<b>Farmaco-economisch rapport</b>	<b>5</b>
Inleiding	5
Te beoordelen behandeling en bijbehorende indicatie	5
Referentiewaarde	5
Vergelijkende behandeling	6
Kosteneffectiviteitsanalyse	6
Resultaten van de kosteneffectiviteitsanalyse zoals gerapporteerd door de registratiehouder	6
Discussie	6
Weging en oordeel van het Zorginstituut	7
<b>Bijlage A: Methodiek en resultaten zoals beschreven door de registratiehouder</b>	<b>9</b>
<b>Bijlage B: Discussiepunten t.a.v. het dossier van de registratiehouder</b>	<b>17</b>
<b>Referenties</b>	<b>19</b>



# Farmaco-economisch rapport

## Inleiding

De minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport heeft Zorginstituut Nederland verzocht een inhoudelijke toetsing uit te voeren van durvalumab (Imfinzi®) in combinatie met etoposide en carboplatine of cisplatine in het kader van de pakketbeoordeling van specialistische geneesmiddelen. Onderdeel van deze toetsing is de onderbouwing en schatting van de kosteneffectiviteit van de nieuwe behandeling. Op basis van de analyses die door de registratiehouder zijn uitgevoerd en aangeleverd stelt het Zorginstituut een farmaco-economisch rapport vast.

Het bepalen van de kosteneffectiviteit van een behandeling houdt in dat het Zorginstituut zowel de kosten als de effecten van twee behandelingen met elkaar vergelijkt. Doel ervan is dat duidelijk wordt hoeveel het verschil in effect (de meerwaarde) ons als samenleving nu eigenlijk extra kost. Er zijn voorschriften over welke kosten en effecten wel of niet worden meegenomen in deze berekening. Uitgangspunt daarbij is om altijd het perspectief vanuit de maatschappij te bezien. Aan de kostenkant gaat het bijvoorbeeld om aanschafkosten van het geneesmiddel, kosten van ziekenhuisopname, kosten van zorg bij complicaties, maar ook om financiële winst bijvoorbeeld in de vorm van minder arbeidsverzuim. Aan de effectenkant wordt zowel het effect op de overleving als het effect op de kwaliteit van leven meegenomen. Dit drukt men uit in de zogenaamde QALY (quality-adjusted life year): een levensjaar gecorrigeerd voor de kwaliteit van leven. De totale extra kosten worden vervolgens gedeeld door het aantal extra QALY's, met de kosten per gewonnen QALY als resultaat. Dit noemen we de incremental cost effectiveness ratio (ICER).

Per september 2025 hebben de farmaco-economische rapporten van het Zorginstituut een andere lay-out dan u van ons gewend bent. Het hoofdrapport omvat nu uitsluitend een samenvatting. Daarnaast zijn er twee bijlages toegevoegd:

- Bijlage A: hierin vindt u een korte samenvatting van de methoden en resultaten van de analyse van de registratiehouder
- Bijlage B: hierin vindt u een opsomming van de discussiepunten ten aanzien van de analyse van de registratiehouder. Deze discussiepunten zijn ingedeeld in verschillende categorieën (bv. PICOTS en modelstructuur) en ook wordt er aangegeven of het een belangrijk (major) of minder belangrijk (minor) discussiepunt betreft.

### *Te beoordelen behandeling en bijbehorende indicatie*

Durvalumab (Imfinzi®) in combinatie met etoposide en carboplatine of cisplatine is geïndiceerd voor de eerstelijnsbehandeling van volwassenen met uitgebreide ziekte van kleincellige longkanker (ES-SCLC). Voor deze indicatie vraagt de registratiehouder vergoeding aan. Durvalumab is ook nog geïndiceerd voor andere vormen van (long)kanker.

Het Zorginstituut heeft na advisering door de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) geconcludeerd dat behandeling met durvalumab (Imfinzi®) in combinatie met etoposide en carboplatine of cisplatine voldoet aan de stand van wetenschap en praktijk bij patiënten met ES-SCLC (zie farmacotherapeutisch rapport paragraaf 4.2).

### *Referentiewaarde*

Het Zorginstituut gebruikt een referentiewaarde om te bepalen of een geneesmiddel kosteneffectief is. De referentiewaarde bepaalt het maximale bedrag dat we als samenleving per extra QALY willen uitgeven. Bij patiënten met ES-SCLC is een referentiewaarde van € 80.000 per gewonnen QALY vastgesteld.

Het Zorginstituut bepaalt de referentiewaarde door te kijken naar hoeveel gezondheid iemand verliest door een ziekte. Dit wordt de ziektelast genoemd. De ziektelast wordt berekend met de *proportional shortfall* methode. Om dit te kunnen berekenen wordt ook de *absolute shortfall* in kaart gebracht. Voor ES-SCLC bedraagt de *proportional shortfall* 0,94 en de *absolute shortfall* 14,25 QALY's.

### Vergelijkende behandeling

In de kosteneffectiviteitsanalyse is durvalumab in combinatie met etoposide en carboplatine of cisplatine (hierna durvalumab i.c.m chemo) vergeleken met etoposide en carboplatine of cisplatine (hierna chemotherapie).

### Kosteneffectiviteitsanalyse

De registratiehouder heeft een kosteneffectiviteitsanalyse uitgevoerd (zie Bijlage A voor meer informatie over de methode). Daarbij is gebruik gemaakt van een *partitioned survival model*. De belangrijkste klinische studie die geldt als input voor het model is de CASPIAN studie waarin durvalumab in combinatie met etoposide en carboplatine/cisplatine direct is vergeleken met alleen etoposide en carboplatine/cisplatine.<sup>[1, 2]</sup>

De mediane follow-up van de studie bedroeg 39,4 maanden. Resultaten uit de klinische studie zijn geëxtrapoleerd naar een tijdsperiode van 30 jaar (levenslange tijdshorizon).

In het model zijn kosten binnen de gezondheidszorg, patiënt- en familiekosten, en kosten in andere sectoren meegenomen.

### Resultaten van de kosteneffectiviteitsanalyse zoals gerapporteerd door de registratiehouder

	Durvalumab i.c.m. chemo	chemotherapie	Incrementeel
LYs	2,27 (1,72-3,05)	1,21 (1,06-1,44)	1,06 (0,46-1,89)
QALYs	1,81 (1,38-2,41)	0,97 (0,84-1,15)	0,84 (0,38-1,47)
Totale kosten	€ 163.002	€ 40.230	€ 122.772
ICER (kosten per QALY)			€ 144.603
NMB			€ -18.323

Afkortingen: BI = betrouwbaarheidsinterval; LYs = Life Years; QALYs = Quality Adjusted Life Years; ICER = incremental cost effectiveness ratio; NMB = Net Monetary Benefit

De winst in QALYs wordt met name gedreven doordat patiënten in de durvalumab i.c.m. chemo arm langer progressievrij blijven en na progressie ook langer leven dan patiënten in de chemotherapie arm.

De incrementele kosten worden met name gedreven door de geneesmiddelkosten van durvalumab.

### Discussie

Het Zorginstituut heeft de kosteneffectiviteitsanalyse van de registratiehouder zorgvuldig beoordeeld en hierbij verschillende sterke punten en kritiepunten geïdentificeerd. De belangrijkste discussiepunten zijn hieronder beschreven.

- De data uit CASPIAN studie die de basis vormen voor het kosteneffectiviteitsmodel zijn voldoende matuur, waardoor er slechts beperkte extrapolatie van progressievrije en algehele overleving nodig is. Daarbij heeft het Zorginstituut vertrouwen in de gekozen extrapolaties voor de lange termijn effecten die klinisch plausibel worden geacht.
- Het Zorginstituut kan zich vinden in de inputparameters omtrent kosten en frequentie van zorggebruik. De frequentie van zorggebruik bij patiënten met SCLC is, bij gebrek aan Nederlandse gegevens, gevalideerd met 9 klinische experts.
- Het Zorginstituut had de registratiehouder verzocht om voor de progressievrije overleving de Kaplan-Meier curve te gebruiken en enkel de staart de schatten middels een distributie. De registratiehouder heeft de Kaplan-Meier curve enkel tot 65 weken gebruikt terwijl de follow-up ongeveer 109 weken was. Het Zorginstituut had graag gezien dat de volledige Kaplan-Meier curve was gebruikt omdat deze data erg matuur is. Echter laten de verschillende distributies na de Kaplan-Meier curve weinig invloed op de

ICER zien (-2% tot +4%). Het Zorginstituut heeft daarom voldoende vertrouwen in de geschatte progressievrije overleving.

- De deterministische en scenarioanalyses laten zien dat het variëren van verschillende parameters weinig invloed heeft op de ICER. Het Zorginstituut heeft daarom voldoende vertrouwen dat er beperkte onzekerheid bestaat rondom de geschatte ICER.

#### *Weging en oordeel van het Zorginstituut*

Het Zorginstituut concludeert dat de kosteneffectiviteitsanalyse van de registratiehouder van voldoende kwaliteit is en dat de uitkomsten van de analyse gebruikt kunnen worden bij de besluitvorming. Het Zorginstituut is van mening dat de analyse goed in elkaar zit. Door het gebruik van voldoende mature data en passende extrapolaties heeft het Zorginstituut vertrouwen in de geschatte progressievrije en algehele overleving. Daarnaast laten de sensitiviteitsanalyses weinig impact op de ICER zien, waardoor het Zorginstituut voldoende vertrouwen heeft in de robuustheid van de door de registratiehouder geschatte ICER.

#### *Eindconclusie*

De ICER bedraagt €144.603/QALY. Bij een referentiewaarde van €80.000/QALY is durvalumab i.c.m. chemo niet kosteneffectief. Wanneer er wordt uitgegaan van een ICER van €144.603/QALY, zou de prijs van durvalumab met 60% moeten dalen om onder de referentiewaarde te vallen.

*De inhoudelijke bespreking is afgerond in de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) vergadering van 13 april.*



# Bijlage A: Methodiek en resultaten zoals beschreven door de registratiehouder

## Methodiek

### 1. PICOTS

In tabel 1 staat de PICOTS beschreven.

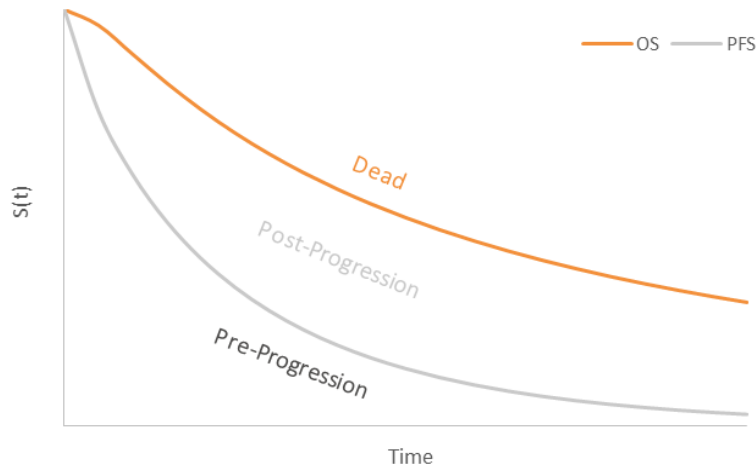
Tabel 1: PICOTS van de kosteneffectiviteitsanalyse.

Patiëntenpopulatie	Volwassen patiënten met uitgebreide ziekte van kleincellige longkanker (ES-SCLC)
Interventie	Inductiefase van maximaal 4 cycli: Durvalumab (Imfinzi®) 1.500 mg via intraveneuze infusie elke 3 weken, gecombineerd met EP.  Etoposide IV-infusie, op dag 1 tot en met 3 van elke cyclus. Cisplatine of carboplatine IV-infusie, op dag 1 van elke cyclus.  Onderhoudsbehandeling: Na de inductiefase volgt een onderhoudsbehandeling met durvalumab monotherapie: 1.500 mg via IV-infusie elke 4 weken, tot progressie van de ziekte of onaanvaardbare toxiciteit.
Vergelijkende behandeling	Etoposide IV-infusie, op dag 1 tot en met 3 van elke cyclus. Cisplatine of carboplatine IV-infusie, op dag 1 van elke cyclus. Beide toegediend voor maximaal 6 cycli.
Uitkomsten	<ul style="list-style-type: none"><li>• Algehele overleving (OS);</li><li>• Progressievrije overleving (PFS);</li><li>• Kwaliteit van leven (EQ-5D-5L);</li></ul>
Tijd	30 jaar (levenslang)
Setting	Zowel interventie als controlebehandeling worden intraveneus toegediend via dagbehandeling of polikliniek.

Patiënten in de CASPIAN studie waren gemiddeld 62 jaar oud. Voor de kosteneffectiviteitsanalyse heeft de registratiehouder een leeftijd van 67 jaar aangehouden. Dit is gebaseerd op data van de Nederlandse Kankerregistratie (NKR) en input van Nederlandse klinische experts.

### 2. Modelstructuur

Er is gebruik gemaakt van een *partitioned survival model*, bestaande uit de volgende gezondheidstoestanden: progressievrij, progressie en dood, met een cyclusduur van 7 dagen. In figuur 1 is de modelstructuur weergegeven.



Figuur 1: Modelstructuur

### 3. Verdeling van patiënten over gezondheidstoestanden

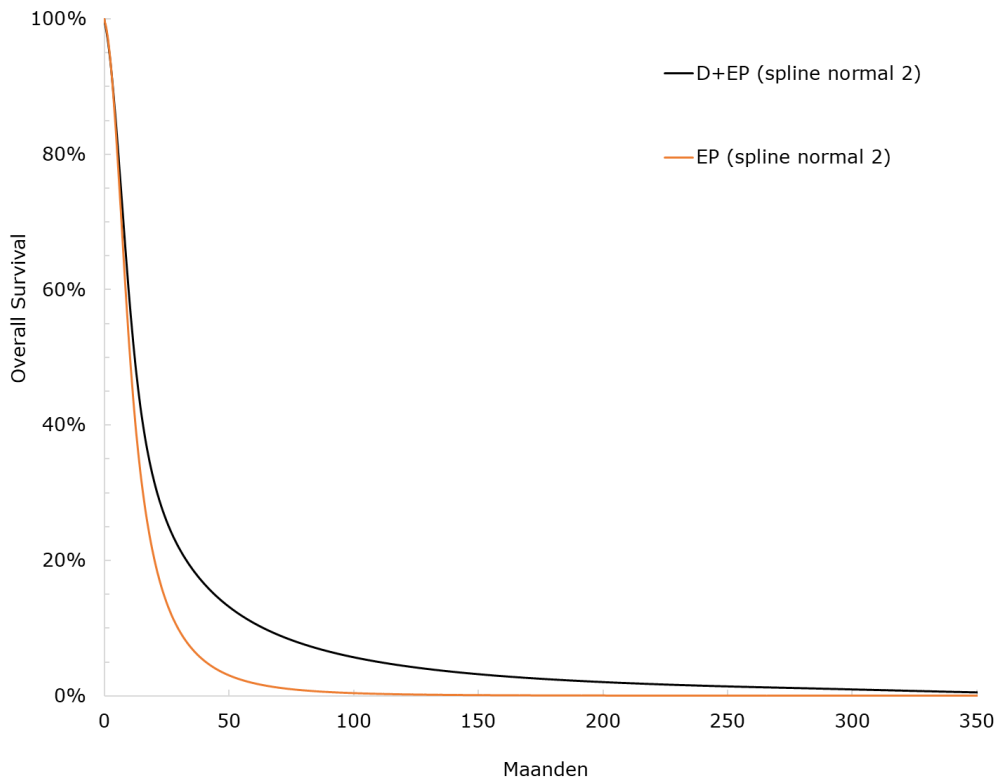
De kans dat een patiënt zich op een bepaald tijdstip in een gezondheidstoestand bevindt, is afgeleid uit overlevingscurves uit de CASPIAN studie en extrapolaties hiervan. Voor progressievrije overleving (PFS) is data gebruikt uit de finale analyse van PFS die plaatsvond in januari 2020 (DCO2, Goldman et al.), met een mediane follow-up van 25,1 maanden.<sup>[2]</sup> Voor algehele overleving (OS) en tijd tot staken van behandeling (TTD) is data gebruikt uit de analyse die plaatsvond in maart 2021 (DCO3, Paz-Ares et al.), met een mediane follow-up van 39,4 maanden.<sup>[1]</sup>

Voor de extrapolatie van de PFS, OS en TTD gebruikt de registratiehouder zogenaamde *spline* modellen in plaats van de standaard modellen die worden geadviseerd in de richtlijn voor economische evaluaties. De registratiehouder motiveert deze keuze omdat de standaardmodellen buiten de betrouwbaarheidsintervallen van de Kaplan-Meier curves vallen.

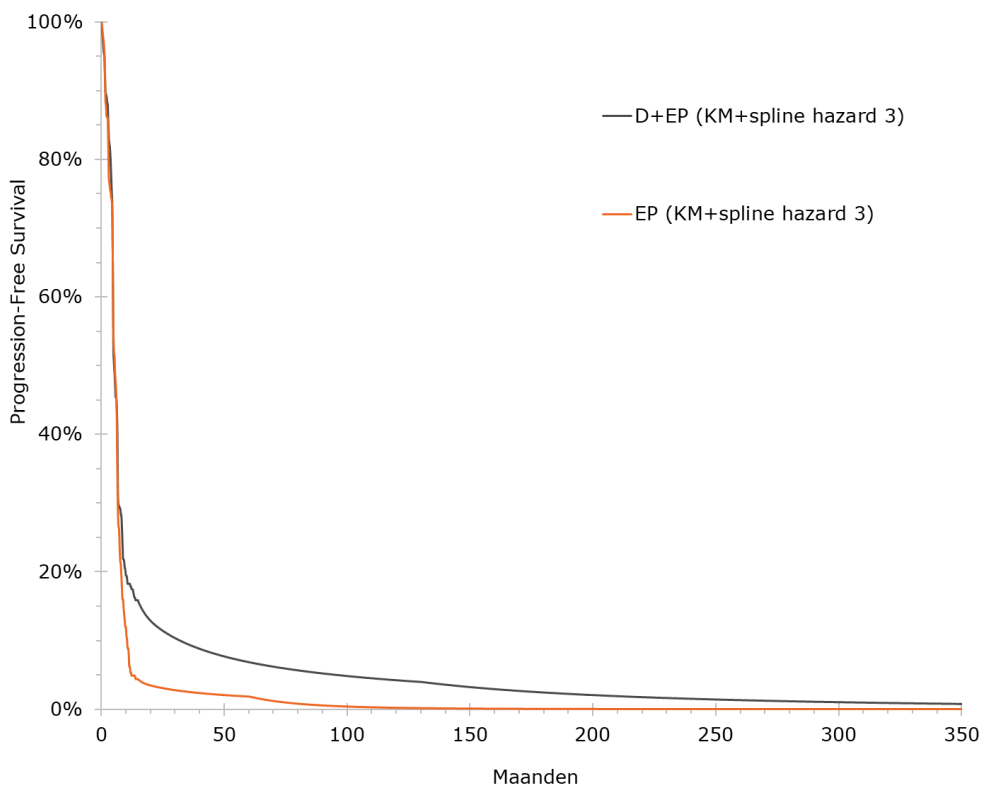
De registratiehouder heeft ook de behandelduur geschat op basis van de CASPIAN studie. Alleen de behandelduur voor durvalumab i.c.m. chemo is geëxtrapolerd, aangezien de behandeling was gestaakt bij alle patiënten in de chemotherapie arm aan het einde van de follow-up van de CASPIAN studie.

Tijdens de follow-up van de CASPIAN studie en in het model blijven patiënten in de durvalumab i.c.m. chemo arm langer progressievrij en hebben ook een langere postprogressie overleving dan patiënten in de chemotherapie arm.

In figuur 2 en 3 worden de geschatte algehele overleving en progressievrije overleving voor beide behandelarmen weergegeven.



Figuur 2: geschatte OS voor durvalumab i.c.m. chemo (zwart) en chemotherapie (oranje)



Figuur 3: geschatte PFS voor durvalumab i.c.m. chemo (zwart) en chemotherapie (oranje)

#### 4. Utiliteiten

Voor het bepalen van de utiliteiten van de gezondheidstoestanden heeft de registratiehouder de CASPIAN studie als uitgangspunt genomen.<sup>[3]</sup> In deze studie is gebruik gemaakt van de EQ-5D vragenlijst. De vragenlijst werd afgenomen bij start van de studie tot ziekteprogressie of maximaal 12 maanden. De vragenlijsten zijn ingevuld op baseline en op de eerste dag van iedere behandelingscyclus, of — voor patiënten die de behandeling vóór progressie staakten — elke 4 weken tot aan progressie. Daarnaast moesten patiënten op dag 28 na progressie opnieuw een vragenlijst invullen en daarna elke 8 weken tot aan een tweede progressie of overlijden. Uit een analyse van deze data bleek dat alleen de gezondheidstoestand een effect had op kwaliteit van leven. Daarom is alleen een onderscheid gemaakt in kwaliteit van leven tussen de gezondheidstoestanden, zie tabel 2. Het Nederlandse tarief is toegepast. De utiliteiten worden in het model gecorrigeerd naar leeftijd. In een scenario zijn de utiliteiten gebaseerd op het pakketadvies van nivolumab bij de indicatie stadium IIIB/IV niet-kleincellig longkanker (NSCLC).

Tabel 2: Overzicht van de in het model gebruikte utiliteiten.

Gezondheidstoestand	Utiliteit	Betrouwbaarheidsinterval
Progressievrij	0,831	(0,815 – 0,847)
Post-progressie	0,789	(0,758 – 0,817)
<b>Scenario</b>		
Progressievrij	0,775	(0,762 – 0,789)
Post-progressie	0,635	(0,598 – 0,672)

In het model worden ook disutiliteiten als gevolg van bijwerkingen toegepast. Gegevens over disutiliteiten zijn verkregen uit een studie van Nafees et al., uit 2017 die disutiliteiten onderzocht bij patiënten met NSCLC uit o.a. het Verenigd Koninkrijk.<sup>[4]</sup> De incidentie van bijwerkingen is gebaseerd op de CASPIAN studie.

### 5. Kosten

De kosten zijn berekend conform de richtlijn voor het uitvoeren van economische evaluaties in de gezondheidszorg. De kosteneffectiviteitsanalyse is uitgevoerd vanuit een maatschappelijk perspectief, wat betekent dat naast geneesmiddelenkosten ook kosten zoals productiviteitsverliezen, mantelzorg-, reis-, en indirect medische kosten worden meegenomen.

Bij het berekenen van de behandelkosten in de eerste lijn is een verdeling van 90% carboplatine 10% cisplatine toegepast, op basis van expertopinie. Daarnaast werd bij een deel van de patiënten in de CASPIAN studie, namelijk 37% (99/266), de behandeling met durvalumab voortgezet na progressie waarvoor behandelkosten ook zijn meegenomen.

De registratiehouder heeft ook kosten voor opvolgende behandelingen na progressie meegenomen. Het aandeel patiënten dat een tweedelijns- of derdelijns behandeling ontvangt, is gebaseerd op de CASPIAN studie; 47% ontvangt een tweedelijnsbehandeling en 19% ontvangt derdelijnsbehandeling terwijl de resterende patiënten *best supportive care* ontvangen. Als tweedelijnsbehandeling wordt chemotherapie ingezet in beide behandelarmen. Topotecan (80%) of taxanen (20%) worden ingezet als derdelijnsbehandeling in beide behandelarmen. Dit is gebaseerd op expertopinie. In de CASPIAN studie werd ook bij een klein aandeel van de patiënten immunotherapie als vervolgbehandeling gegeven (2% in durvalumab i.c.m. chemo arm, 7% in chemotherapie arm).

### 6. Validatie

De modelstructuur komt overeen met eerdere modellen binnen dit ziektegebied in de literatuur. De inputgegevens aangaande de extrapolaties, vervolgbehandelingen, zorggebruik, productiviteitsverliezen en mantelzorg zijn gevalideerd door 9 Nederlandse klinische experts en 1 gezondheidseconomische expert. De modeluitkomsten zijn besproken met klinisch experts en

vergeleken met eerdere economische evaluaties van durvalumab en overlevingsdata van de controle arm uit de Nederlandse Kankerregistratie.

### 7. Onzekerheidsanalyses

De registratiehouder heeft een deterministische gevoeligheidsanalyse, een probabilistische analyse, scenarioanalyses en value of information (VOI) analyses die verplicht zijn volgens de richtlijn voor economische evaluaties in de gezondheidszorg uitgevoerd. Daarnaast heeft de registratiehouder verschillende scenarioanalyses uitgevoerd. Het Zorginstituut acht de volgende scenarioanalyses die de registratiehouder heeft uitgevoerd relevant:

1. Andere modellen voor het schatten van algehele overleving
2. Andere modellen voor het schatten van progressievrije overleving

## Resultaten

### 1. Base case analyse

De totale effecten, kosten, ICER en NMB zijn weergegeven in tabel 3.

De winst in QALY's is met name te zien in toename in progressievrije overleving. Daarnaast hebben patiënten in de durvalumab i.c.m. chemo arm ook een toename in postprogressie overleving.

De incrementele kosten worden met name gedreven door de geneesmiddelenkosten van durvalumab.

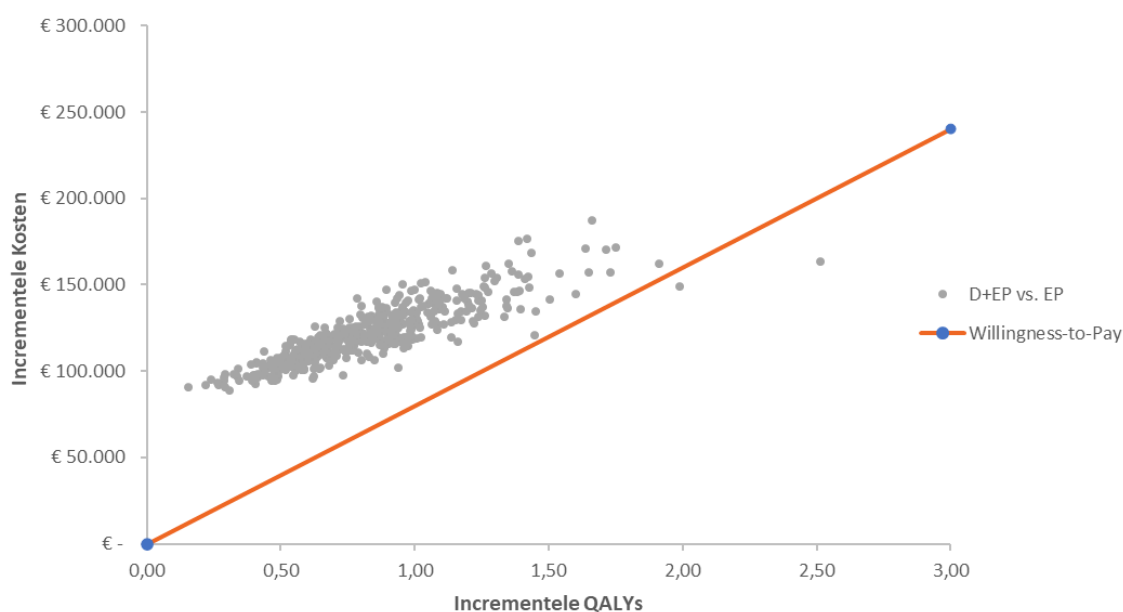
De probabilistische ICER van durvalumab i.c.m. chemo in vergelijking met EP chemotherapie bedraagt € 145.603 per gewonnen QALY. De kans dat durvalumab i.c.m. chemo kosteneffectief is in vergelijking met chemotherapie tegen een referentiewaarde van €80.000 is ongeveer 0,3%.

Tabel 3: Incrementele effecten en kosten van behandeling met durvalumab i.c.m. chemo versus EP chemotherapie (1,5% discontering voor effecten en 3% voor kosten)

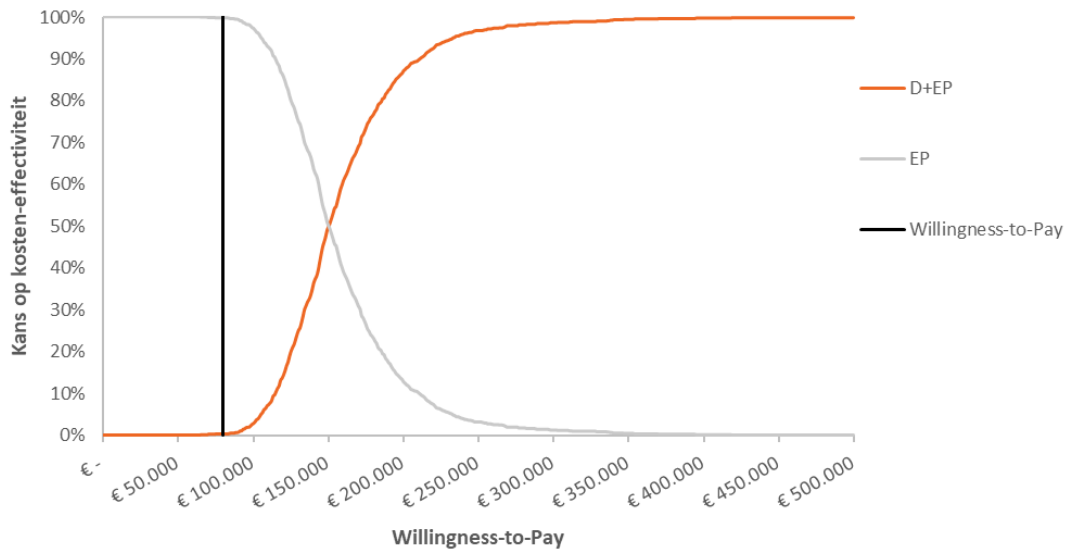
	Durvalumab i.c.m. chemo	EP chemotherapie	incrementeel
<b>Effecten</b>			
<b>Lys</b>	2,27 (1,72-3,05)	1,21 (1,06-1,44)	1,06 (0,46-1,89)
Progressievrij	1,25 (0,61-2,12)	0,61 (0,52-0,73)	0,64 (-0,04-1,50)
Post-progressie	1,02 (0,46-2,17)	0,60 (0,46-0,80)	0,42 (-0,22-1,57)
<b>QALYs</b>	1,81 (1,38-2,41)	0,97 (0,84-1,15)	0,84 (0,38-1,47)
Progressievrij	1,02 (0,50-1,72)	0,51 (0,43-0,60)	0,52 (-0,03-1,22)
Post-progressie	0,79 (0,36-1,66)	0,47 (0,36-0,62)	0,32 (-0,17-1,19)
<b>Kosten</b>			
Eerstelijns geneesmiddelenkosten	€ 96.668 (82.581 – 115.056)	€ 1.089 (1.029 – 1.153)	€ 95.579 (81.466 – 113.954)
Eerstelijnsbehandeling administratie kosten	€ 6.707 (6.090 – 7.509)	€ 3.310 (3.183 – 3.429)	€ 3.397 (2748 – 4.238)
Kosten van tweedelijnsbehandeling	€ 928 (551 – 1.382)	€ 878 (496 – 1.313)	€ 50 (-529 - 644)
Kosten van derdelijnsbehandeling	€ 404	€ 392	€ 13

	(192 - 724)	(186 - 679)	(-320 - 353)
Profylactische hersenbestraling en radiotherapiekosten	€ 1.892 (1.587 - 2.271)	€ 1.874 (1.300 - 2.513)	€ 17 (-589 - 626)
Testen en monitorkosten (tijdens behandeling)	€ 2.992 (1.431 - 5.119)	€ 1.533 (1.134 - 1.999)	€ 1.458 (-73 - 3.468)
Testen en monitorkosten (zonder behandeling)	€ 3.198 (1.316 - 6.804)	€ 1.956 (1.310 - 2.802)	€ 1.243 (-671 - 4.562)
Terminale zorgkosten	€ 5.747 (4.675 - 6.968)	€ 5.925 (4.816 - 7.152)	-€ 178 (-322 - (-77))
Kosten voor bijwerkingen	€ 1.260 (1.051 - 1.475)	€ 1.701 (1.416 - 2.011)	-€ 441 (-560 - -330)
Indirecte medische kosten	€ 21.124 (13.891 - 33.246)	€ 8.996 (7.730 - 11.106)	€ 12.127 (4661 - 25.085)
Informele zorgkosten	€ 21.689 (14.146 - 34.133)	€ 12.290 (8.483 - 16.659)	€ 9.398 (2754 - 20.688)
Reiskosten	€ 268 (203 - 350)	€ 151 (115 - 195)	€ 117 (63 - 185)
Productiviteitskosten	€ 127 (0 - 899)	€ 135 (0 - 923)	-€ 8 (-77 - 20)
<b>Totaal</b>	<b>€ 163.002</b>	<b>€ 40.230</b>	<b>€ 122.772</b>
Incrementele kosten per gewonnen QALY		€ 144.603	
Net monetary benefit		€ -18.323	

In figuur 4 en 5 zijn de *cost-effectiveness plane* (CE-plane) en de *cost-effectiveness acceptability curve* (CEAC) weergegeven.



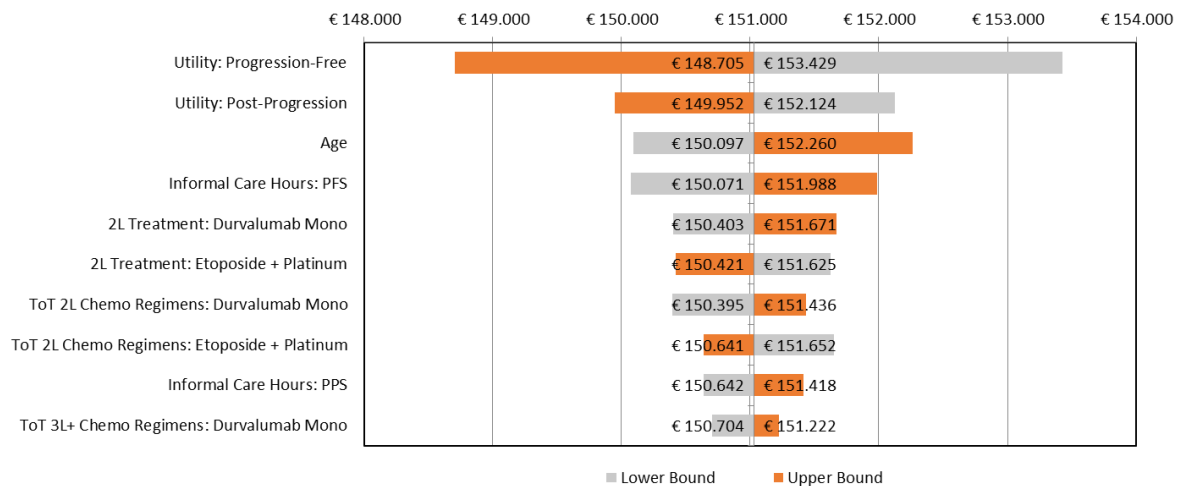
Figuur 4: CE-plane van de probabilistische analyse



Figuur 5: Cost-effectiveness acceptability curve (CEAC)

### 2. Deterministische onzekerheidsanalyses (DSA)

In figuur 6 zijn de resultaten van de deterministische gevoeligheidsanalyse weergegeven. De utiliteit in de progressievrije gezondheidstoestand heeft de grootste invloed op de ICER, al is de invloed alsnog beperkt.



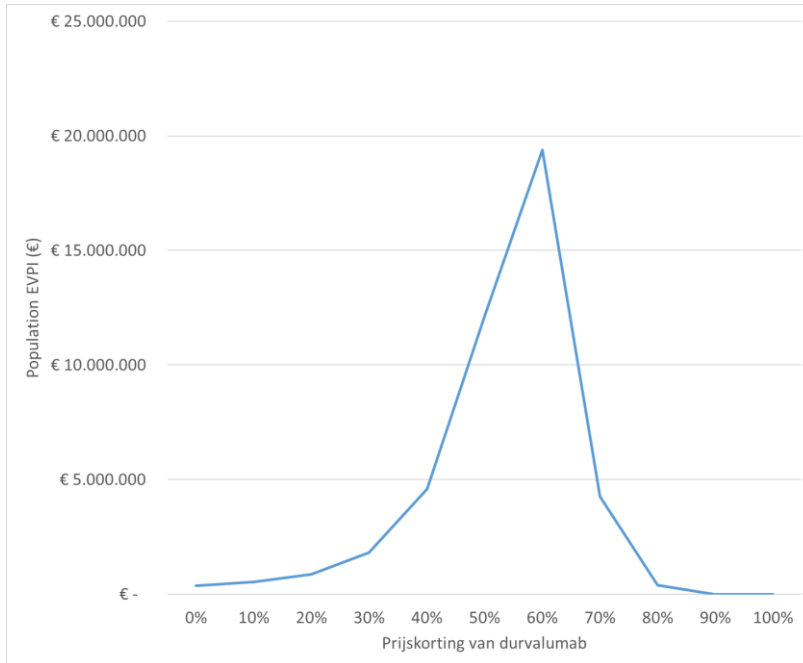
Figuur 6: Tornadodiagram van de deterministische gevoeligheidsanalyse, zoals gerapporteerd door de registratiehouder.

### 3. Scenarioanalyses

1. Er zijn verschillende modellen gebruikt voor het schatten van algehele overleving. De ICER varieert van € 109.262 tot € 224.704. Daarnaast is er scenario toegevoegd waarbij eerst de Kaplan-Meier curve is gebruikt tot 80 weken en daarna een exponentiele distributie gebruikt is voor het schatten van de lange termijn overleving. Dit resulteert in een ICER van € 295.127. Echter lijken de scenario's met een vele hogere ICER klinisch niet plausibel of niet goed op de studiedata te fitten.
2. Er zijn verschillende modellen gebruikt voor het schatten van progressievrije overleving waarbij eerst de Kaplan-Meier curve is gebruikt tot 65 weken. De ICER varieert van € 142.538 tot € 151.937.

#### 4. Value Of Information (VOI) analyse

De EVPI per patiënt en de populatie-EVPI bedragen respectievelijk € 71 en € 178.000 bij de huidige vraagprijs. Dit betekent dat de beslisonzekerheid (met betrekking tot wel/niet vergoeden) bij de huidige ICER (€133.561) beperkt is. In figuur 7 is de populatie-EVPI weergegeven als functie van prijskortingen van 0%-100%.



Figuur 7: Populatie-EVPI als functie van de prijskorting

# Bijlage B: Discussiepunten t.a.v. het dossier van de registratiehouder

## Methodiek

### 1. PICOTS

*Major*

N.v.t.

*Minor*

- Het Zorginstituut merkt op dat patiënten in de chemotherapie arm maximaal 6 cycli chemotherapie ontvingen, terwijl in de durvalumab i.c.m. chemo maximaal 4 cycli werden gegeven, wat aansluit bij de Nederlandse praktijk. In de EPAR wordt opgemerkt dat er weinig bewijs is over een betere werkzaamheid van 6 t.o.v. 4 cycli chemotherapie. Een langere blootstelling aan chemotherapie in de controle-arm heeft waarschijnlijk enkel nadelige gevolgen voor de chemotherapie arm wat betreft kwaliteit van leven.<sup>[6]</sup>

### 2. Modelstructuur

N.v.t.

### 3. Verdeling van patiënten over gezondheidstoestanden

*Major*

N.v.t.

*Minor*

- De registratiehouder heeft de algehele overleving in de durvalumab i.c.m. chemo arm geschat met de spline normal met 2 knopen distributie, welke goed overeenkomt met schattingen van klinische experts. Deze distributie is ook gebruikt voor de chemo arm. Deze distributie heeft een redelijke fit, maar het Zorginstituut had hier liever de spline odds met 2 knopen distributie gezien welke in eerste instantie ook gekozen was door de registratiehouder. Deze distributie heeft een betere fit op de chemo arm. De impact op de ICER is echter beperkt (+4%). Het Zorginstituut gaat daarom akkoord met de spline normal met 2 knopen distributie voor beide armen.
- De registratiehouder heeft voor de extrapolatie van de PFS de Kaplan-Meier curve maar tot 65 weken gebruikt, terwijl de mediane follow-up 25,1 maanden (ongeveer 109 weken) is. Het Zorginstituut had de registratiehouder verzocht om de volledige Kaplan-Meier curve te gebruiken en scenario's waarbij andere tijdstippen worden gebruikt toe te voegen. Dit heeft de registratiehouder niet gedaan met als argument dat een veelgebruikte vuistregel is om over te gaan van KM-data naar extrapolatie wanneer ongeveer 10% van de patiënten het event nog niet heeft doorgemaakt. Het Zorginstituut vindt deze argumentatie discutabel. Echter lijkt de impact op de ICER beperkt; de scenario's met de verschillende extrapolaties van PFS laten weinig variatie in de ICER zien.

### 4. Utiliteiten

N.v.t.

### 5. Kosten

N.v.t.

### 6. Validatie

N.v.t.

### 7. Onzekerheidsanalyses

N.v.t.

## 8. Resultaten kosteneffectiviteitsanalyse en onzekerheidsanalyses

N.v.t.

### *Discussiepunten die tijdens het beoordelingsproces zijn afgehandeld*

- Het Zorginstituut kon de redenering van de registratiehouder betreffende het aandeel patiënten dat een vervolgbehandeling krijgt niet goed volgen. De registratiehouder heeft dit opgehelderd en het aandeel patiënten dat een vervolgbehandeling krijgt, gebaseerd op de meest recente data. Daarnaast is ook opgehelderd wat voor soort vervolgbehandeling deze patiënten krijgen en is dit onderbouwd met literatuur. Het Zorginstituut acht dit klinisch plausibel.
- Het Zorginstituut vond het niet duidelijk of de kosten van doorbehandeling met durvalumab na progressie volledig waren meegenomen in de analyse. De registratiehouder heeft dit punt opgehelderd en aangetoond dat deze kosten correct zijn meegenomen in de analyse. Dit is ook te zien in de TTD curve die op sommige tijdstippen boven de PFS curve ligt.

## Referenties

1. Paz-Ares L, Chen Y, Reinmuth N, et al. Durvalumab, with or without tremelimumab, plus platinum-etoposide in first-line treatment of extensive-stage small-cell lung cancer: 3-year overall survival update from CASPIAN. *ESMO open* 2022; 7: 100408.
2. Goldman JW, Dvorkin M, Chen Y, et al. Durvalumab, with or without tremelimumab, plus platinum-etoposide versus platinum-etoposide alone in first-line treatment of extensive-stage small-cell lung cancer (CASPIAN): updated results from a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *The Lancet Oncology* 2021; 22: 51-65.
3. Goldman JW, Garassino MC, Chen Y, et al. Patient-reported outcomes with first-line durvalumab plus platinum-etoposide versus platinum-etoposide in extensive-stage small-cell lung cancer (CASPIAN): a randomized, controlled, open-label, phase III study. *Lung Cancer* 2020; 149: 46-52.
4. Nafees, Beenish, et al. "Health state utilities in non-small cell lung cancer: an international study." *Asia-Pacific Journal of Clinical Oncology* 13.5 (2017): e195-e203.
5. Cramer-van der Welle CM, Schramel FM, Van Leeuwen AS, et al. Real-world treatment patterns and outcomes of patients with extensive disease small cell lung cancer. *European journal of cancer care* 2020; 29: e13250.
6. Zorginstituut Nederland. Pakketadvies sluisgeneesmiddel nivolumab (Opdivo®) bij gevorderde (plaveiselcel) niet-kleincellige longkanker. 2015.