



> Retouradres Postbus 320, 1110 AH Diemen

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

2026013907

Datum 9 juli 2026
Betreft Pakketadvies sluisgeneesmiddel amivantamab in combinatie met lazertinib voor niet-kleincellige longkanker (NSCLC)

Zorginstituut Nederland
Onderzoek, Ontwikkeling en
Geneesmiddelen
Team Geneesmiddelen

Willem Dudokhof 1
1112 ZA Diemen
Postbus 320
1110 AH Diemen
www.zorginstituutnederland.nl
info@zinl.nl

T +31 (0)20-7978227

Contactpersoon
Mw. A. Waal
vrAGEN@zinl.nl

Onze referentie
2026013907

Geachte mevrouw Hermans,

Zorginstituut Nederland adviseert u over de beoordeling van amivantamab (Rybrevant®) + lazertinib (Lazcluze®) voor de eerstelijnsbehandeling van bepaalde patiënten met gevorderde niet-kleincellige longkanker (NSCLC). Aanleiding voor dit advies vormde de plaatsing van amivantamab en lazertinib in de pakketsluis voor dure geneesmiddelen. Het Zorginstituut adviseert u om amivantamab + lazertinib voor de genoemde indicatie niet op te nemen in het basispakket, tenzij de netto behandelkosten na succesvolle prijsonderhandelingen niet hoger zijn dan de netto behandelkosten van osimertinib + chemotherapie.

Bij longkanker zit er een kwaadaardig gezwel in de longen. Er zijn twee vormen van longkanker: kleincellig (SCLC) en niet-kleincellig (NSCLC). Bij NSCLC groeien de cellen meestal langzaam. In Nederland werden in 2023 ruim 10.000 patiënten gediagnosticeerd met NSCLC. Wanneer de kanker verder in de borstkast is verspreid (lokaal gevorderd) of is uitgezaaid door de rest van het lichaam (gemetastaseerd), is er sprake van gevorderde longkanker. Genezing is dan niet meer mogelijk. Bij patiënten met gemetastaseerd NSCLC is de 5-jaars overleving slechts 9%. Ongeveer 10-15% van de patiënten met longkanker heeft een EGFR-mutatie. De standaardbehandeling voor patiënten met gevorderde NSCLC met EGFR-mutatie is op dit moment osimertinib monotherapie. In de tweede lijn ontvangen patiënten meestal chemotherapie.

Zeer recent heeft het Zorginstituut echter geoordeeld dat osimertinib + chemotherapie een meerwaarde heeft ten opzichte van osimertinib monotherapie¹. Hiermee is osimertinib + chemotherapie de nieuwe eerstekeusbehandeling geworden voor patiënten met NSCLC met EGFR exon-19-deleties of exon-21 (L858R)-substitutiemutaties. De behandelcombinatie wordt (nog) niet vergoed, omdat prijsonderhandelingen nog lopen.

Geregistreerde indicatie

Amivantamab (Rybrevant®) is geïndiceerd in combinatie met lazertinib (Lazcluze®) voor de eerstelijnsbehandeling van volwassen patiënten met

¹ [Advies - alleen vergoeden na prijsdaling osimertinib \(Tagrisso®\) in combinatie met pemetrexed en chemotherapie voor de behandeling van gevorderd niet-kleincellige longkanker | Zorginstituut Nederland](#)

gevorderde NSCLC met EGFR exon 19-deleties of exon 21-(L858R)-substitutiemutaties.

Zorginstituut Nederland
Onderzoek, Ontwikkeling en
Geneesmiddelen
Team Geneesmiddelen

Amivantamab is voor meerdere vormen van NSCLC geregistreerd in verschillende behandellijnen en geneesmiddelcombinaties. Momenteel loopt ook een andere beoordeling van amivantamab bij het Zorginstituut, namelijk als eerstelijnsbehandeling in combinatie met chemotherapie bij patiënten met NSCLC en een EGFR activerende insertiemutaties in het exon 20-gen. Lazertinib is niet geregistreerd voor andere indicaties.

Datum
9 juli 2026

Onze referentie
2026013907

Claim registratiehouder

Amivantamab + lazertinib heeft een meerwaarde ten opzichte van osimertinib monotherapie voor de geregistreerde indicatie.

Pakketadvies

Het Zorginstituut adviseert u om amivantamab + lazertinib voor de eerstelijnsbehandeling van NSCLC bij wie de tumoren epidermale groeifactorreceptor (EGFR) exon-19-deleties of exon-21 (L858R)-substitutiemutaties vertonen niet op te nemen in het basispakket, tenzij de netto behandelkosten na succesvolle prijsonderhandelingen niet hoger zijn dan de netto behandelkosten van osimertinib + chemotherapie. Het Zorginstituut heeft vastgesteld dat amivantamab + lazertinib bij genoemde indicatie voldoet aan het wettelijk criterium 'stand van de wetenschap en praktijk' en dat er sprake is van een gelijke waarde ten opzichte van de standaardbehandeling met osimertinib + chemotherapie.

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 pakketcriteria²: effectiviteit³, kosteneffectiviteit⁴, noodzakelijkheid⁵ en uitvoerbaarheid⁶. Belanghebbende partijen worden tijdens het proces geconsulteerd.

Integrale weging pakketcriteria

Effectiviteit

Stand van de wetenschap en praktijk

Recent oordeelde het Zorginstituut dat osimertinib + chemotherapie een meerwaarde heeft ten opzichte osimertinib monotherapie. De beroepsgroep heeft

² Pakketbeheer in de praktijk 4 (2023). Zorginstituut Nederland, Diemen. Via www.zorginstituutnederland.nl.

³ Beoordeling Stand van de Wetenschap en Praktijk (2023). Zorginstituut Nederland. Via www.zorginstituutnederland.nl.

⁴ [Rapport kosteneffectiviteit van zorg \(2024\)](#) Zorginstituut Nederland, Diemen. Via www.zorginstituutnederland.nl.

⁵ 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).

⁶ 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).

aangegeven eenzelfde plek in het behandelalgoritme voor beide behandelcombinaties te zien. Amivantamab + lazertinib is daarom in deze beoordeling vergeleken met osimertinib + chemotherapie.

Zorginstituut Nederland
Onderzoek, Ontwikkeling en
Geneesmiddelen
Team Geneesmiddelen

Zowel amivantamab + lazertinib als osimertinib + chemotherapie zijn onderzocht in een gerandomiseerde studie (RCT) waarin direct is vergeleken met osimertinib monotherapie bij patiënten met gevorderde NSCLC met EGFR exon-19-deleties of exon-21 (L858R)-substitutiemutaties, namelijk in de MARIPOSA en FLAURA2 studies. Er is geen direct vergelijkende studie voor handen. Uit de MARIPOSA en FLAURA2 studies blijkt dat er geen klinisch relevante verschillen bestaan tussen beide behandelcombinaties in de effecten op de overleving en kwaliteit van leven van patiënten. Ook geven beide behandelcombinaties meer ongunstige effecten dan osimertinib monotherapie. Wel bestaan er verschillen in het type bijwerkingen wat de behandelcombinaties geven. Verder kan amivantamab zowel subcutaan als intraveneus worden toegediend, in tegenstelling tot chemotherapie wat enkel intraveneus kan worden toegediend. Lazertinib en osimertinib worden beide oraal toegediend. In de praktijk zal dus op basis van individuele patiëntkarakteristieken en voorkeuren worden besloten of een patiënt behandeld zal worden met amivantamab + lazertinib, osimertinib + chemotherapie of osimertinib monotherapie.

Datum
9 juli 2026

Onze referentie
2026013907

Het Zorginstituut heeft geconcludeerd dat amivantamab + lazertinib bij genoemde indicatie voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk en daarbij een gelijke waarde heeft ten opzichte van de standaardbehandeling met osimertinib + chemotherapie.

Kosteneffectiviteit

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

Uitvoerbaarheid

Budgetimpactanalyse

Omdat osimertinib + chemotherapie op dit moment nog niet is opgenomen in het verzekerde pakket en de prijsonderhandelingen nog lopen, zijn in de budgetimpactanalyse van amivantamab + lazertinib 2 scenario's uitgewerkt: een scenario waarin enkel amivantamab + lazertinib beschikbaar komt (scenario 1) en een scenario waarin beide behandelcombinaties beschikbaar komen (scenario 2).

In scenario 1 schat het Zorginstituut dat 743 patiënten met amivantamab + lazertinib voor genoemde indicatie worden behandeld in jaar 3 na opname in het pakket. De totale gemiddelde behandelkosten per patiënt binnen de eerste 3 jaar komen uit op €283.133 (waarvan €145.067 voor amivantamab en €138.066 voor lazertinib). Dit resulteert in een macrokostenbeslag van €74,4 miljoen in het derde jaar. Wanneer er ook rekening wordt gehouden met substitutie van osimertinib monotherapie komt de budgetimpact in jaar 3 op €38,9 miljoen op basis van lijstprijzen.

In scenario 2 schat het Zorginstituut dat 371 patiënten met amivantamab + lazertinib voor genoemde indicatie worden behandeld in jaar 3 na opname in het pakket. Dit resulteert in een macrokostenbeslag van €37,2 miljoen in het derde jaar. Wanneer er ook rekening wordt gehouden met substitutie van osimertinib + chemotherapie komt de budgetimpact in jaar 3 op €16,0 miljoen op basis van

lijstprijzen.

Er bestaat onzekerheid over de werkelijke behandelduur van alle behandelopties en over de precieze verdeling tussen de verschillende behandelopties. Ook zal de werkelijke budgetimpact anders uitvallen gezien de prijsafspraken die al zijn gemaakt voor osimertinib monotherapie en nog gemaakt zullen worden voor beide combinatiebehandelingen.

Wij vertrouwen erop u hiermee voldoende te hebben geïnformeerd.

Hoogachtend,



M.J. Janssen
Voorzitter Raad van Bestuur

Bijlagen:

- Farmacotherapeutisch rapport
- Budgetimpactanalyse

Zorginstituut Nederland
Onderzoek, Ontwikkeling en
Geneesmiddelen
Team Geneesmiddelen

Datum
9 juli 2026

Onze referentie
2026013907



Farmacotherapeutisch rapport amivantamab (Rybrevant®) in combinatie met lazertinib (Lazcluze®) voor de eerstelijsbehandeling van gevorderde NSCLC met EGFR exon 19-deleties of exon 21-(L858R)- substitutiemutaties

Onderdeel van de initiële beoordeling van specialistische
geneesmiddelen

Definitief | juli 2026

Colofon

Zaaknummer	2025025676
Contactpersoon	A. van der Waal Manager Geneesmiddelen
Contactgegevens	vrAGEN@zinl.nl 020-7978227
Directie	Onderzoek, Ontwikkeling en Geneesmiddelen Team Geneesmiddelen

Inhoudsopgave

	Colofon	2
	Afkortingen	5
	Samenvatting	6
1	Inleiding	7
1.1	Aanleiding	7
1.2	Achtergronden	9
1.2.1	Aandoening	9
1.2.2	Symptomen en ernst	10
1.2.3	Prevalentie en incidentie	11
1.2.4	Standaardbehandeling of gebruikelijke behandeling	12
1.2.5	Vergelijkende behandeling	14
2	Methode systematisch literatuuronderzoek	15
2.1	Vraagstelling	15
2.1.1	PICO	15
2.1.2	Studieopzet en passend onderzoek	15
2.1.3	Uitkomsten en klinische relevantiegrenzen	15
2.2	Zoekstrategie	17
2.3	Selectiecriteria	17
3	Resultaten	19
3.1	Resultaten literatuursearch	19
3.2	Kenmerken geïnccludeerde studies	19
3.3	Gunstige effecten interventie	22
3.3.1	Overige overwegingen	26
3.4	Ongunstige effecten	30
3.4.1	Overige overwegingen	33
3.5	Ervaring	34
3.6	Toepasbaarheid	34
3.7	Gebruiksgemak	35
4	Eindbeoordeling	36
4.1	Bespreking relevante aspecten	36
4.1.1	Geregistreerde indicatie, plaatsbepaling en claim van registratiehouder	36
4.1.2	Werkingsmechanisme	36
4.1.3	Effectiviteitsargumenten	36
4.1.4	Afweging relevante aspecten	37
4.2	Eindconclusie	38
5	Farmacotherapeutisch Kompas	39
5.1	Oud advies	39
5.2	Nieuw advies	39
	Bijlage 1: Zoekstrategie	40
	Bijlage 2: Overzicht geïnccludeerde studies	41
	Bijlage 3: Overzicht geëxcludeerde studies	43

Bijlage 4: Overzicht gebruikte richtlijnen en standaarden	44
Bijlage 5: Baseline tabel	45
Bijlage 6: Beoordeling risico op bias	48
Literatuur	50

Afkortingen

Afkorting	Omschrijving
AUC	<i>Area under the curve</i>
BI	Betrouwbaarheidsinterval
BICR	<i>Blinded Independent Central Review</i>
CHMP	<i>Committee For Medicinal Products For Human Use</i>
CSR	<i>Clinical Study Report</i>
CZS	Centraal Zenuwstelsel
DAP	DRUG-access protocol
DoR	Duur van Respons (<i>Duration of Response</i>)
ECOG	<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
EGFR	Epidermale Groeifactorreceptor (<i>Epidermal Growth Factor Receptor</i>)
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
EORTC-QLQ-C30	<i>European Organisation for Research of Cancer Quality of Life Questionnaire C30</i>
EPAR	<i>European Public Assessment Report</i>
FU	<i>Follow Up</i>
GHS/QoL	<i>Global Health Status/Quality of Life</i>
GRADE	<i>Grading Of Recommendations Assessment, Development And Evaluation</i>
HR	<i>Hazard Ratio</i>
IRR	Infusiegerelateerde Reacties
IV	Intraveneus
KvL	Kwaliteit van leven
LSM	<i>Least Squares Mean</i>
LVEF	<i>Left Ventricular Ejection Fraction</i>
MCID	Minimaal Klinisch Relevant Verschil (<i>Minimal Clinically Important Difference</i>)
MET	<i>Mesenchymal-Epithelial Transition Factor</i>
MID	<i>Minimal Important Difference</i>
NMA	Netwerk meta-analyse
NSCLC	Niet-kleincellige longkanker (<i>Non-Small Cell Lung Cancer</i>)
NSCLC-SAQ	<i>NSCLC Symptom Assessment Questionnaire</i>
NVALT	Nederlandse Vereniging van Artsen voor Longziekten en Tuberculose
ORR	Objectieve Responspercentage (<i>Objective Response Ratio</i>)
OS	Algehele Overleving (<i>Overall Survival</i>)
PFS	Progresievrije Overleving (<i>Progression Free Survival</i>)
PS	<i>Performance Status</i>
RCT	Gerandomiseerd Vergelijkend Onderzoek
RR	Relatief Risico (<i>Risk Ratio</i>)
SAEs	Ernstige Ongunstige Effecten (<i>Serious Adverse Events</i>)
SC	Subcutaan
SCLC	Kleincellige longkanker (<i>Small Cell Lung Cancer</i>)
SMD	Gestandaardiseerde Gemiddelde Verschil (<i>Standardized Mean Difference</i>)
SmPC	Samenvatting Van De Productkenmerken
TKI	Tyrosinekinaseremmer (<i>Tyrosine Kinase Inhibitor</i>)
TNM	Tumor-lymfe-metastase
TTSP	Tijd Tot Symptomatische Progressie
VTE	Veneuze Trombo-Embolie
WHO	<i>World Health Organization</i>

Samenvatting

In dit farmacotherapeutisch rapport beschrijft Zorginstituut Nederland de inhoudelijke beoordeling van de waarde van amivantamab (Rybrevant®) in combinatie met lazertinib (Lazcluze®) bij de behandeling van volwassen patiënten met gevorderde niet-kleincellige longkanker (*non-small cell lung cancer*, NSCLC) bij wie de tumoren epidermale groeifactorreceptor (EGFR) exon 19-deleties of exon 21-(L858R)-substitutiemutaties vertonen. Amivantamab in combinatie met lazertinib is daarbij vergeleken met osimertinib in combinatie met pemetrexed en platinumbevattende chemotherapie (hierna: chemotherapie) op de criteria gunstige effecten, ongunstige effecten, ervaring, toepasbaarheid en gebruiksgemak.

Tijdens de indiening van het dossier door de registratiehouder gold osimertinib monotherapie volgens de geldende Nederlandse richtlijn als standaardbehandeling voor deze indicatie in de praktijk. Echter, in april 2026 heeft Zorginstituut Nederland vastgesteld dat de combinatie van osimertinib met chemotherapie bij deze indicatie voldoet aan de '*stand van de wetenschap en praktijk*' en bovendien een therapeutische meerwaarde heeft ten opzichte van osimertinib monotherapie. Het Zorginstituut beschouwt osimertinib in combinatie met chemotherapie daarom nu als eerstekeusbehandeling waarmee nieuwe behandelingen voor deze indicatie vergeleken moeten worden. Daarom is amivantamab in combinatie met lazertinib in deze beoordeling vergeleken met osimertinib in combinatie met chemotherapie.

Er is geen direct vergelijkende studie beschikbaar tussen amivantamab in combinatie met lazertinib en osimertinib in combinatie met chemotherapie. Beide behandelregimes zijn onderzocht ten opzichte van osimertinib monotherapie. Daarom is een naïeve indirecte vergelijking uitgevoerd aan de hand van de resultaten van de registratiestudies van beide middelen: MARIPOSA en FLAURA2. In beide studies was osimertinib monotherapie de vergelijkende behandeling. Uit de resultaten van de studies blijkt dat de effecten op de algehele overleving (OS) bij de finale analyses zeer vergelijkbaar zijn. Voor beide behandelcombinaties geldt dat er sprake lijkt te zijn van een vergelijkbaar en klinisch relevant effect op OS ten opzichte van osimertinib monotherapie. Wat betreft kwaliteit van leven lijken amivantamab in combinatie met lazertinib en osimertinib in combinatie met chemotherapie ook vergelijkbaar. In zowel MARIPOSA als FLAURA2 waren geen klinisch relevante verschillen in kwaliteit van leven tussen de behandelarm en controlearm.

Beide combinatiebehandelingen zorgen voor meer ernstige ongunstige effecten (SAE's) en stakers ten opzichte van osimertinib monotherapie. Bij de finale OS-analyses van de MARIPOSA- en FLAURA2-studies waren de incidenties SAE's en stakers ten gevolge van ongunstige effecten vergelijkbaar. Er lijkt niet zozeer sprake te zijn van een gunstiger bijwerkingenprofiel voor één van beide combinatiebehandelingen. Wel zijn er verschillen in het type bijwerkingen. De keuze voor een behandeling zal in de praktijk dus op individuele basis worden gemaakt.

Samenvattend suggereert de naïeve indirecte vergelijking tussen amivantamab in combinatie met lazertinib en osimertinib in combinatie met chemotherapie dat er geen relevante verschillen bestaan tussen beide combinatiebehandelingen wat betreft het effect op overleving, kwaliteit van leven, het optreden van ernstige ongunstige effecten en de incidentie van stakers.

Amivantamab in combinatie met lazertinib voldoet wel aan de stand van de wetenschap en praktijk bij de eerstelijnsbehandeling van volwassen patiënten met gevorderde NSCLC bij wie de tumoren EGFR exon 19-deleties of exon 21-(L858R)-substitutiemutaties vertonen. Het Zorginstituut concludeert op basis van de data dat de combinatiebehandeling een gelijke waarde heeft ten opzichte van osimertinib in combinatie met pemetrexed en platinumbevattende chemotherapie.

1 Inleiding

1.1 Aanleiding

Zorginstituut Nederland beoordeelt in dit rapport de waarde van amivantamab in combinatie met lazertinib bij volwassen patiënten met gevorderde niet-kleincellige longkanker (*non-small cell lung cancer*, NSCLC) bij wie de tumoren epidermale groeifactorreceptor (EGFR) exon 19-deleties of exon 21-(L858R)-substitutiemutaties vertonen t.o.v. de standaard- of gebruikelijke behandeling.

Amivantamab (Rybrevant®) in combinatie met lazertinib (Lazcluze®)

Type toedieningsvorm:

- Amivantamab: intraveneus (IV) of subcutaan (SC)
- Lazertinib: oraal

Geregistreerde indicatie:

- Amivantamab is geïndiceerd in combinatie met lazertinib voor de eerstelijnsbehandeling van volwassen patiënten met gevorderde niet-kleincellige longkanker (NSCLC) met EGFR exon 19-deleties of exon 21-(L858R)-substitutiemutaties.^[1]
- Lazertinib is enkel geregistreerd voor gebruik in combinatie met amivantamab voor de eerstelijnsbehandeling van volwassen patiënten met gevorderde niet-kleincellige longkanker (NSCLC) met EGFR exon 19-deleties of exon 21-(L858R)-substitutiemutaties.^[2]

Claim van de registratiehouder:

Amivantamab in combinatie met lazertinib heeft bij NSCLC met EGFR exon 19-deleties of exon 21-(L858R)-substitutiemutaties een meerwaarde ten opzichte van osimertinib monotherapie.¹

Doseringsadvies:

Amivantamab IV^[1]

Lichaamsgewicht bij aanvang	Dosis amivantamab	Schema	Aantal injectieflacons met 350 mg/7 mL amivantamab
<80 kg	1050 mg	– Elke week (totaal 4 doses) van week 1 t/m 4	3 flacons
		– Week 1 - splits infusie over dag 1 en dag 2	
≥80 kg	1400 mg	– Week 2 t/m 4 – infusie op dag 1	4 flacons
		Vanaf week 5 elke 2 weken	

Amivantamab SC^[1]

Lichaamsgewicht bij aanvang	Dosis amivantamab	Schema	Aantal injectieflacons met 1600 mg of 2240 mg amivantamab
-----------------------------	-------------------	--------	---

¹ Ten tijde van de indiening van het farmacotherapeutisch dossier door de registratiehouder gold osimertinib monotherapie volgens de geldende Nederlandse richtlijnen als standaardbehandeling voor deze indicatie in de praktijk. In april 2026 heeft het Zorginstituut Nederland echter vastgesteld dat de combinatie van osimertinib met chemotherapie bij deze indicatie voldoet aan het wettelijk criterium 'stand van de wetenschap en praktijk' en bovendien een therapeutische meerwaarde heeft ten opzichte van osimertinib monotherapie. Het Zorginstituut beschouwt osimertinib in combinatie met chemotherapie nu daarom als eerstekeusbehandeling waarmee nieuwe behandelingen voor deze indicatie vergeleken dienen te worden conform het beoordelingskader SWP 2023. Om die reden wordt amivantamab in combinatie met lazertinib in dit rapport vergeleken met osimertinib in combinatie met chemotherapie.

<80 kg	1600 mg	Elke week (totaal 4 doses) van week 1 t/m 4	1 flacon
		Vanaf week 5 elke 2 weken	
≥80 kg	2240 mg	Elke week (totaal 4 doses) van week 1 t/m 4	1 flacon
		Vanaf week 5 elke 2 weken	

Voor zowel IV als SC amivantamab is de aanbeveling om patiënten te behandelen tot progressie van de ziekte of tot onaanvaardbare toxiciteit.

Lazertinib oraal^[2]

Aanbevolen dosering lazertinib is 240 mg eenmaal daags (in combinatie met amivantamab). De behandeling moet worden voortgezet tot progressie van de ziekte of tot onaanvaardbare toxiciteit.

Samenstelling:

- Amivantamab IV: één mL concentraat voor oplossing voor infusie bevat 50 mg amivantamab^[1]
- Amivantamab SC: één mL subcutane formulering bevat 160 mg amivantamab^[1]
- Lazertinib: filmomhulde tablet met 80 of 240 mg lazertinib (als mesylaatmonohydraat)^[2]

Werkingsmechanisme:

Amivantamab^[1]

Amivantamab is een volledig humaan bispecifiek IgG1-antilichaam dat het afweersysteem helpt om kankercellen aan te vallen; vooral cellen met bepaalde veranderingen in het EGFR-gen, zoals exon 19-deleties, exon 21-(L858R)-puntmutaties en exon 20-inserties. Amivantamab bindt aan twee receptoren op het oppervlak van tumorcellen die belangrijk zijn voor de groei en overleving van deze cellen: de EGFR en de MET-receptor (*mesenchymal-epithelial transition factor*). Door deze binding wordt de werking van de natuurlijke groeifactoren geblokkeerd. Daarnaast zorgt amivantamab ervoor dat EGFR en MET sneller door de cel worden opgenomen en afgebroken, waardoor de tumor minder signalen krijgt om te groeien. Amivantamab is de eerste goedgekeurde behandeling die gericht is op de extracellulaire domeinen van zowel de EGFR- als de MET-receptor en wordt daarom beschouwd als een first-in-class behandeling.

Omdat EGFR en MET zich aan de buitenkant van kankercellen bevinden, kan amivantamab ook het afweersysteem activeren. Het middel helpt afweercellen, zoals natural killer-cellen en macrofagen, om tumorcellen beter te herkennen en op te ruimen. Hierdoor wordt de groei van de tumor geremd en kan de verdere verspreiding van de ziekte worden vertraagd.

Lazertinib^[2]

Ook lazertinib remt EGFR, maar op een andere manier. Lazertinib is, net als osimertinib, een derde generatie tyrosinekinaseremmer (Tyrosine Kinase Inhibitor; TKI). Deze middelen binnen aan het intracellulaire tyrosinekinasedomein van de EGFR en blokkeren zo de groeisignalen van de tumorcel. Net als amivantamab werkt lazertinib tegen kankercellen met bepaalde activerende veranderingen in het EGFR-gen, zoals exon 19-deleties en exon 21-(L858R)-substitutiemutaties. Daarnaast werkt lazertinib ook tegen de EGFR T790M-resistentiemutatie. Dit is een verandering in het EGFR-gen waardoor sommige medicijnen minder goed werken. Lazertinib bindt zich blijvend aan EGFR, waardoor het effect langdurig is. Omdat lazertinib relatief minder sterk werkt op het normale (wild-type) EGFR dan oudere EGFR-TKI's, is het selectiever en kan dit bijdragen aan een gunstiger bijwerkingenprofiel.

Combinatie amivantamab met lazertinib

Amivantamab werkt extracellulair (op de cel), terwijl lazertinib intracellulair (in de cel) aangrijpt. Omdat de medicijnen op verschillende manieren werken, versterken ze elkaar bij de behandeling van patiënten met niet-kleincellige longkanker.

Bijzonderheden:

Op 3 juli 2024 heeft de minister voor Volksgezondheid, Welzijn en Sport amivantamab in de 'sluis' voor dure geneesmiddelen geplaatst. Op 22 januari 2025 heeft de minister voor Volksgezondheid, Welzijn en Sport lazertinib in de 'sluis' geplaatst.

Naast de hier beoordeelde indicatie, is amivantamab ook geïndiceerd^[1]:

- in combinatie met carboplatine en pemetrexed voor de behandeling van volwassen patiënten met gevorderde NSCLC met EGFR-mutaties bestaande uit exon 19-deleties of exon 21-(L858R)-substituties na falen van eerdere therapie waaronder een EGFR-tyrosinekinaseremmer (TKI);
- in combinatie met carboplatine en pemetrexed voor de eerstelijnsbehandeling van volwassen patiënten met gevorderde NSCLC met activerende insertiemutaties in het exon 20-gen van de EGFR;
- als monotherapie voor de behandeling van volwassen patiënten met gevorderde NSCLC met activerende insertiemutaties in het exon 20-gen van EGFR, na falen van op platina gebaseerde therapie.

Van de eerstgenoemde indicatie heeft de registratiehouder tot dusver geen vergoedingsdossier ingediend, mogelijk door het negatieve cieBOM advies.^[3] De tweede bovengenoemde indicatie wordt momenteel ook beoordeeld door het Zorginstituut. Voor de derde indicatie werd vergoeding van amivantamab van 2023-2026 geregeld via het *DRUG-access protocol (DAP)*.^[4] Het is momenteel nog onbekend of er sprake zal zijn van vergoeding voor deze indicatie na afloop van het DAP-traject.

In mei 2025 heeft de registratiehouder een EMA-aanvraag ingediend om de marketingautorisatie voor amivantamab uit te breiden met een aanvullend SC toedieningsschema van om de vier weken (Q4W) in plaats van om de twee weken voor de te beoordelen indicatie. Op 23 februari 2026 is het Q4W toedieningsschema goedgekeurd door de Europese Commissie.^[5]

1.2 Achtergronden

1.2.1 Aandoening

Bij longkanker groeit er een tumor in één of beide longen. Longkanker wordt onderverdeeld in kleincellige longkanker (SCLC) en niet-kleincellige longkanker (NSCLC).^[6] In de meeste gevallen (ongeveer 80%) betreft het NSCLC. NSCLC is weer onder te verdelen in verschillende histologische subtypes: adenocarcinoom, plaveiselcelcarcinoom en grootcelig carcinoom.^[7] De grootste risicofactor voor het ontstaan van longkanker is luchtverontreiniging: 80-85% van alle gevallen van longkanker wordt veroorzaakt door roken en 8% is gerelateerd aan fijnstof. Ongeveer 10% van alle rokers ontwikkelt longkanker.^[8] Andere risicofactoren zijn longziekten zoals COPD en het werken met schadelijke stoffen. Longkanker zelf is niet erfelijk, maar er zijn wel bepaalde erfelijke factoren die ervoor kunnen zorgen dat sommige mensen een grotere kans hebben op het krijgen van longkanker dan anderen.^[6]

Ziektestadia NSCLC

Het ziektestadium van longkanker loopt van stadium I tot IV. In stadia I tot III groeien de tumoren lokaal en in stadium IV is de tumor uitgezaaid door het lichaam. Het bepalen van het stadium gaat aan de hand van de tumor-lymfe-metastase (TNM) classificatie, gebaseerd op de

grootte en uitbreiding van de tumor (T), verspreiding naar lymfeklieren (N) en de aanwezigheid van metastasen (M). Bij NSCLC wordt een onderverdeling gemaakt in:^[9, 10]

- Stadium 0: de tumor is klein en de kankercellen zijn niet doorgedrongen in diepere longweefsels of buiten de longen.
- Stadium I: er is sprake van een kleine tumor in de long en zijn er geen uitzaaiingen in de lymfeklieren.
- Stadium II: de tumor is iets groter en er zijn eventueel ook kankercellen aanwezig in de lymfeklieren rond de longen.
- Stadium III: de kankercellen zijn ook aanwezig in de lymfeklieren tussen de longen, of op een andere plek in dezelfde long. Stadium III kan onderverdeeld worden in drie substadia, afhankelijk van de plek van de uitzaaiingen:
 - Stadium IIIa: er zijn uitzaaiingen aan de kant van de tumor.
 - Stadium IIIb: er zijn uitzaaiingen aan de andere kant van de borstkas, of in de lymfeklieren boven het sleutelbeen.
 - Stadium IIIc: de tumor is groter en er zijn uitzaaiingen aan de andere kant van de borstkas of in de lymfeklieren boven het sleutelbeen.
- Stadium IV: de tumor is verder uitgezaaid in de longen of naar andere organen. Stadium IV kan onderverdeeld worden in:
 - Stadium IVa: er zijn meerdere tumoren in de long, daarnaast is er sprake van ofwel een tumor in de andere long ofwel een uitzaaiing naar een ander orgaan.
 - Stadium IVb: er zijn uitzaaiingen naar één of meer organen anders dan de longen.

Longkanker tot en met stadium IIIa is mogelijk nog resectabel, wat betekent dat chirurgie mogelijk is. In de stadia IIIb en IIIc wordt de kanker in de regel als niet meer resectabel beschouwd. Bij stadium IV spreekt men van uitgezaaide longkanker en is de ziekte meestal niet meer te genezen. Behandeling is dan vaak gericht op het remmen van de kanker of het verminderen van klachten.

De huidige beoordeling betreft gevorderde NSCLC. Dit is gedefinieerd als stadium IIIb en IIIc (lokaal gevorderde) en stadium IV (gemetastaseerde) NSCLC dat niet curatief te behandelen is.^[11]

Activerende EGFR-mutaties

Er zijn diverse veelvoorkomende mutaties aanwezig bij NSCLC-patiënten, met name bij adenocarcinoom histologie. Bij ongeveer 10-15% van de NSCLC gevallen in Europa is sprake van een EGFR-mutatie.^[12] Het EGFR-eiwit zit op de buitenkant van een cel en zorgt voor het doorgeven van signalen om een cel te laten delen. In sommige gevallen is EGFR overactief; dan worden er continu signalen doorgegeven waardoor de cel ongeremd gaat delen. Deze overactiviteit kan komen door een mutatie in het EGFR-gen. De meest voorkomende activerende EGFR-mutaties zijn deleties in exon 19 (circa 40%) en een puntmutatie in exon 21 (L858R; circa 30%).^[13] Deze varianten worden vaak aangeduid als de 'klassieke' EGFR-mutaties. Exon 20-inserties komen minder vaak voor (circa 12%) en vormen daarmee ongeveer 1% van alle longkankers.^[14] EGFR-mutaties treden vaker op bij patiënten met een Aziatische achtergrond, vrouwen, patiënten die nooit hebben gerookt en bij relatief jonge patiënten (<50 jaar).^[15]

1.2.2 *Symptomen en ernst*

Longkanker kan veel verschillende klachten veroorzaken, afhankelijk van de plaats en grootte van de tumor en van eventuele uitzaaiingen. De klachten kunnen te maken hebben met de luchtwegen, zoals veranderingen in het hoestpatroon, het ophoesten van bloed, kortademigheid, vaak terugkerende longontsteking, aanhoudende heesheid en zeurende pijn in de borststreek, rug of bij de schouders. Echter kunnen klachten ook algemener zijn, zoals verminderde eetlust, algehele malaise en gewichtsverlies.^[16] Uitgezaaide longkanker geeft additionele symptomen die afhankelijk zijn van de plaats van de metastase. Patiënten met uitzaaiingen in het bot ervaren vaak pijn en verminderde mobiliteit. Wanneer de wervelkolom is aangedaan, is er kans op uitvalsverschijnselen. Patiënten met uitzaaiingen in de lever ervaren vaak buikpijn (vaak rechtsboven in de buik), misselijkheid en braken, onverklaarbare bloedingen (door een

stollingsprobleem), gele verkleuring van het oogwit en de huid, jeuk, grijs-witte ontlasting en/of donkere urine (geelzucht).^[17]

De ernst van de ziekte is afhankelijk van het ziektestadium. Wanneer longkanker in een vroeg stadium wordt gediagnosticeerd en de tumor nog chirurgisch te verwijderen is, zijn de overlevingskansen aanzienlijk hoger dan wanneer de tumor in een gevorderd stadium wordt ontdekt. In de praktijk zit ongeveer de helft van de longkankerpatiënten bij het stellen van de diagnose in stadium IV, en heeft dus al uitzaaiingen in de andere long en/of andere organen.^[18] Bij NSCLC stadium IV (jaar van diagnose: 2021) is er vooral sprake van uitzaaiingen naar het bot (41%), gevolgd door de andere long (29%), pleura (28%), bijnier (23%), de lever (21%) en de hersenen (21%).^[17]

De 5-jaarsoverleving van longkanker is de afgelopen decennia bijna verdubbeld van 14% in 1995-2004 naar 27% in 2015-2022.^[19] De 5-jaarsoverleving van NSCLC-patiënten (jaar van diagnose: 2015-2022) is gemiddeld 68% in stadium I, 52% in stadium II, en 28% in stadium III, en slechts 9% in stadium IV.^[18]

Overleving bij EGFR-gemuteerde NSCLC

Patiënten met exon 19-deleties of exon 21-(L858R)-substitutiemutaties hebben in het algemeen betere overleving dan patiënten met andere EGFR-mutaties of zonder EGFR-mutatie (*wild-type*). In een studie van Berge *et al.* (2022), gebaseerd op gegevens van 31.291 patiënten met stadium IV niet-plaveiselcel NSCLC (gediagnosticeerd tussen 2011 en 2018), werd gekeken naar overleving in relatie tot leeftijd, geslacht en EGFR-mutatiestatus.^[15] Van deze patiënten had 7% een EGFR-mutatie, met de hoogste prevalentie bij vrouwen jonger dan 40 jaar (16%). De mediane algehele overleving (OS) in de totale populatie was 4,8 maanden. In de EGFR-negatieve groep was de mediane OS 4,4 maanden, terwijl deze in de EGFR-gemuteerde groep 15,7 maanden bedroeg. De mediane OS was het hoogst in de subgroep EGFR-gemuteerde patiënten die werd behandeld met een TKI; deze bedroeg 19,9 maanden in de gehele TKI-behandelde subgroep: 23,6 maanden bij patiënten <50 jaar, 22,2 maanden bij patiënten 50-64 jaar, en 18,7 maanden bij patiënten >65 jaar.^[15]

Hiernaast hebben patiënten met exon 19-deleties in het algemeen een betere overleving dan patiënten met exon 21-(L858R)-substitutiemutaties. Gijtenbeek *et al.* (2023) onderzochten data van de Nederlandse Kankerregistratie (NKR) van 1.109 patiënten met EGFR-gemuteerde, stadium IV NSCLC die tussen 2015 en 2020 waren gediagnosticeerd en werden behandeld met een TKI. Van deze patiënten had 59% een exon 19-deletie en 41% een exon 21-(L858R)-substitutiemutatie. In deze studie bleek de mediane OS bij patiënten met exon 19-deleties statistisch significant langer dan bij patiënten met exon 21-(L858R)-substitutiemutaties: respectievelijk 28,4 maanden (95% BI 25,6-30,6) versus 17,7 maanden (95% BI 16,1-19,5; $p < 0,001$).^[13]

WHO/ECOG score

De WHO *Performance Status* (PS) is een classificatiesysteem dat het algemeen welzijn en de dagelijkse activiteiten van een kankerpatiënt evalueert. Dit staat ook wel bekend als de ECOG-/Zubrod score. 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).

1.2.3 Prevalentie en incidentie

Volgens het Integraal Kankercentrum Nederland waren er in 2023 ongeveer 40.000 patiënten in Nederland in leven die longkanker hebben of hebben gehad (20-jaarsprevalentie).^[19] Daarnaast krijgen jaarlijks ruim 14.500 mensen de diagnose longkanker, waarvan ongeveer 10.000 mensen worden gediagnosticeerd met NSCLC.^[20] In 2023 werd de helft (49%) van de NSCLC-patiënten gediagnosticeerd in stadium IV, 22% in stadium III, 1% in stadium II en 28% in stadium I.^[19]

Volgens cijfers van het NKR werden in 2023 7.043 patiënten gediagnosticeerd met stadium III of IV NSCLC, waarvan 4.872 in stadium IV en 2.171 in stadium III.^[21] Van deze patiënten was 54% man en 46% vrouw, en meer dan 80% was ouder dan 60 jaar. In Nederland ligt de incidentie van een EGFR-positief NSCLC rond de 8-12%.^[22, 23] Binnen de gehele groep EGFR-mutaties komen exon 19-deleties en exon 21-(L858R)-substitutiemutaties het meest voor, in 85-90% van de gevallen.^[23] Uitgaande van de bovengenoemde 8-12%, betekent dit dat in 2023 naar schatting tussen de 563-845 patiënten werden gediagnosticeerd met EGFR-gemuteerde, stadium III/IV NSCLC.

1.2.4 *Standaardbehandeling of gebruikelijke behandeling*

Deze beoordeling vindt plaats binnen de Nederlandse context. De onderdelen van de beoordeling, zoals de patiëntenpopulatie die in Nederland de behandeling zal krijgen of de standaardbehandeling waarmee moet worden vergeleken, kunnen van land tot land verschillen door verschillen in gezondheidssystemen en waarden die verbonden zijn met gezondheid en ziekte in een land. Voor de beschrijving van de huidige standaardbehandeling in de Nederlandse dagelijkse praktijk wordt daarom in eerste instantie gekeken naar de richtlijnen, standaarden en standpunten die door de Nederlandse beroepsgroep worden gedragen. Over het algemeen betreft dit de Nederlandse richtlijn.

Richtlijn NVALT

De behandeling van NSCLC staat beschreven in de richtlijn 'niet kleincellig longcarcinoom' van de Nederlandse Vereniging van Artsen voor Longziekten en Tuberculose (NVALT).^[20] Het hoofdstuk 'Eerstelijnsbehandeling incurabel NSCLC met EGFR exon 19/21 mutaties' is herzien in 2024.^[8] Voor patiënten met incurabel NSCLC ('niet-curatief behandelbaar stadium III-IV') met EGFR exon 19-deleties of exon 21-(L858R)-substitutiemutaties wordt geadviseerd om in de eerste lijn te behandelen met een EGFR-TKI, waarbij osimertinib of erlotinib-ramucirumab als voorkeursopties benoemd worden. Osimertinib is een derde generatie EGFR-TKI, en erlotinib-ramucirumab een eerste generatie EGFR-TKI gecombineerd met een anti-VEGFR-2 monoklonaal antilichaam (angiogenese remmer). In de overweging bij het advies staat dat osimertinib (als monotherapie) in de Nederlandse praktijk het meest gebruikte middel is en de voorkeur heeft. Dit komt door het gebruiksgemak (tablet) en het relatief gunstige bijwerkingenprofiel, waardoor minder ziekenhuisbezoeken nodig zijn. Daarnaast wordt aangegeven dat bij patiënten met uitzaaiingen in de hersenen osimertinib mogelijk een betere keuze is, omdat het goed werkt en beter in het centraal zenuwstelsel (CZS) komt.^[8]

Tot slot is het belangrijk dat de NVALT-richtlijn aangeeft dat de resultaten van twee recent gepubliceerde grote fase III-onderzoeken die osimertinib als controlebehandeling gebruikten nog niet zijn meegenomen in de huidige aanbevelingen. Dit zijn de studies FLAURA2 (osimertinib versus osimertinib in combinatie met chemotherapie) en MARIPOSA (osimertinib versus amivantamab in combinatie met lazertinib), omdat ze zijn gepubliceerd nadat de zoekvraag voor de richtlijn was opgesteld.^[8]

Adviescommissie BOM

De commissie BOM (cieBOM) van de NVMO heeft in september 2025 een positief advies gegeven over het gebruik van amivantamab in combinatie met lazertinib als eerstelijnsbehandeling bij patiënten met EGFR-gemuteerde lokaal gevorderde of gemetastaseerde NSCLC. Dit advies is gebaseerd op het primaire eindpunt (progressievrije overleving; PFS) van de MARIPOSA-studie. In deze studie liet de combinatiebehandeling een langere PFS zien dan osimertinib monotherapie (HR 0,70; mediane PFS 23,7 vs. 16,7 maanden). De verbetering in PFS was consistent in alle vooraf vastgestelde subgroepen. Het verschil in mediane PFS bedroeg ongeveer 7 maanden en de hazard ratio was 0,70. Dit laatste voldeed net niet aan de PASKWIL2023-criteria voor palliatieve behandeling. Ook de uiteindelijke OS-gegevens voldeden formeel niet aan deze criteria (HR 0,75 voor amivantamab in combinatie met lazertinib vs. osimertinib). Op basis van een visuele beoordeling van de staart van de Kaplan-Meier curve, waarbij een absoluut verschil van 12% in OS werd gezien na 39 maanden follow-up, kwam de cieBOM uiteindelijk alsnog tot

een positief advies volgens het zogenoemde 'staartcriterium' van de PASKWIL2024-criteria voor een palliatieve behandeling.^[23]

Daarnaast heeft de cieBOM in september 2025 ook een positief advies uitgebracht voor het toevoegen van pemetrexed en platinumbevattende chemotherapie (hierna: chemotherapie) aan osimertinib monotherapie bij dezelfde indicatie. Dit advies is gebaseerd op de FLAURA2-studie bij patiënten met lokaal gevorderde of gemetastaseerde NSCLC met een EGFR exon 19-deletie of een exon 21-(L858R)-puntmutatie. Na een mediane follow-up van 19,5 maanden werd een statistisch significant langere PFS gevonden voor de combinatie van osimertinib en chemotherapie ten opzichte van osimertinib alleen. De mediane PFS nam toe met 8,8 maanden (HR 0,62). Dit resultaat voldoet aan de PASKWIL2023-criteria voor een positief advies bij palliatieve behandeling, gezien de mediane overleving in de controlegroep langer dan 12 maanden was. Daarbij heeft de cieBOM wel aangegeven dat de behandeling gepaard gaat met aanzienlijke toxiciteit.^[24]

In april 2026 heeft het Zorginstituut Nederland vastgesteld dat de combinatie van osimertinib met chemotherapie bij bovenstaande indicatie voldoet aan het wettelijk criterium '*stand van de wetenschap en praktijk*'.^[25] Dit oordeel was gebaseerd op een klinisch relevante verbetering van de overleving, in combinatie met behoud van kwaliteit van leven, ondanks de toevoeging van intensieve chemotherapie aan de bestaande behandeling. Het Zorginstituut concludeerde daarbij dat deze combinatiebehandeling een therapeutische meerwaarde heeft ten opzichte van osimertinib monotherapie.

Plaatsbepaling combinatiestrategieën EGFR-gemuteerde NSCLC in de eerste lijn

In juli 2025 publiceerden vier longartsen op persoonlijke titel een voorstel voor de plaatsbepaling van combinatiestrategieën bij EGFR-gemuteerde NSCLC. Deze expertopinie werd gepubliceerd in *Medische Oncologie*, het officiële leden tijdschrift van de NVMO.^[26] De auteurs bespreken in het artikel twee combinatiestrategieën: toevoeging van pemetrexed en platinumbevattende chemotherapie aan osimertinib (FLAURA2) en amivantamab in combinatie met lazertinib (MARIPOSA). Beide behandelcombinaties leveren een langere PFS op dan osimertinib monotherapie, met de kanttekening dat beiden wel leiden tot meer toxiciteit en een hogere belasting (o.a. frequentere en intraveneuze toediening) en kosten.

De auteurs benoemen dat de PFS-subgroep analyses van de MARIPOSA- en FLAURA2-studie onvoldoende statistische power hadden. Toch zijn deze uitkomsten meegenomen in de plaatsbepaling, aangezien EGFR-gemuteerde NSCLC een heterogene ziekte is die volgens de auteurs een gepersonaliseerde aanpak vereist. Daarbij moeten ook patiëntvoorkeuren worden meegewogen. Samengevat adviseren zij om osimertinib monotherapie vooral te overwegen bij afwezigheid van risicofactoren, osimertinib-chemotherapie bij onder andere hersenmetastasen of hoge tumorload, en amivantamab-lazertinib bij jongere patiënten zonder hersenmetastasen, maar met bijvoorbeeld levermetastasen, TP53-mutatie, detecteerbaar ctDNA of hoge tumorload. Volgens de auteurs zouden deze voorkeuren echter niet moeten leiden tot een beperktere vergoeding dan het EMA-label gezien de lage statistische power van de subgroep analyses.^[26]

De beroepsgroep heeft bij het Zorginstituut aangegeven dat bovenstaande plaatsbepaling is gebaseerd op PFS-data die destijds beschikbaar waren. Sinds de publicatie van de plaatsbepaling in 2025, zijn echter de OS-data van zowel MARIPOSA als FLAURA2 beschikbaar gekomen. De beroepsgroep heeft aangegeven dat op basis van deze OS-data vrijwel alle patiënten baat lijken te hebben bij een combinatiebehandeling ten opzichte van monotherapie. De beroepsgroep heeft tevens aangegeven te verwachten dat in de klinische praktijk de keuze voor een specifiek behandelingschema mede zal afhangen van de beschikbaarheid van de behandeling binnen het behandelend centrum en van de ervaring van het behandelteam met het managen van de bijbehorende toxiciteit. Het is op dit moment volgens de beroepsgroep moeilijk te voorspellen hoe deze factoren de uiteindelijke behandelkeuze zullen beïnvloeden. Wel heeft de beroepsgroep aangegeven dat er na amivantamab-lazertinib behandeld kan worden met

platinumbevattende chemotherapie en vervolgens docetaxel als vervolgstappen, terwijl na osimertinib-chemotherapie alleen docetaxel als vervolgstap overblijft.

Ook heeft de beroepsgroep aangegeven dat, ondanks dat bij vrijwel alle subgroepen voordeel lijkt te bestaan van een combinatiebehandeling, zij verwachten dat bij een aanzienlijk deel van de patiënten toch voor monotherapie zal worden gekozen. Dit kan bijvoorbeeld zijn vanwege conditie, leeftijd, tumorload, TP53-status of de wens om de toxiciteit zo laag mogelijk te houden. De beroepsgroep schat in dat ongeveer de helft van de patiënten osimertinib monotherapie zal krijgen, en de andere helft één van de twee combinatiebehandelingen.

1.2.5 *Vergelijkende behandeling*

Gezien de Nederlandse behandelaren in de dagelijkse praktijk patiënten behandelen volgens de NVALT-richtlijn, en de beoordeling in de Nederlandse context plaatsvindt, gebruikt het Zorginstituut in principe de voorliggende beoordeling de Nederlandse richtlijn om de (vergelijkende) standaardbehandeling te bepalen.

Ten tijde van de indiening van het farmacotherapeutisch dossier door de registratiehouder gold osimertinib monotherapie volgens de geldende Nederlandse richtlijn (NVALT) als standaardbehandeling voor deze indicatie in de praktijk. De registratiehouder claimt dat amivantamab in combinatie met lazertinib een meerwaarde heeft ten opzichte van osimertinib monotherapie. Echter, in april 2026 heeft het Zorginstituut Nederland vastgesteld dat de combinatie van osimertinib met pemetrexed en platinumbevattende chemotherapie bij deze indicatie voldoet aan het wettelijk criterium '*stand van de wetenschap en praktijk*' en bovendien een therapeutische meerwaarde biedt ten opzichte van osimertinib monotherapie.^[25] Het Zorginstituut beschouwt osimertinib in combinatie met chemotherapie nu daarom als eerstekeus behandeling waarmee nieuwe behandelingen voor deze indicatie vergeleken dienen te worden conform het beoordelingskader SWP 2023.^[27] Om die reden wordt de waarde van amivantamab in combinatie met lazertinib in dit rapport door het Zorginstituut getoetst ten opzichte van osimertinib in combinatie met chemotherapie.

2 Methode systematisch literatuuronderzoek

2.1 Vraagstelling

Voldoet amivantamab in combinatie met lazertinib (Rybrevant®) bij de eerstelijnsbehandeling van volwassen patiënten met gevorderde niet-kleincellige longkanker (NSCLC) bij wie de tumoren EGFR exon 19-deleties of exon 21-(L858R)-substitutiemutaties vertonen aan de stand van de wetenschap en praktijk?

2.1.1 PICO

Tabel 1. PICO

PICO	
Patiëntenpopulatie	Eerstelijnsbehandeling van volwassen patiënten met gevorderde ^a niet-kleincellige longkanker (NSCLC) met EGFR exon 19-deleties of exon 21-(L858R) substitutiemutaties
Interventie	Amivantamab (IV of SC) in combinatie met lazertinib
Controle-interventie	Osimertinib in combinatie met pemetrexed en platinumbevattende chemotherapie
Cruciale uitkomsten	<u>Gunstige effecten</u> - Overleving - Kwaliteit van leven <u>Ongunstige effecten</u> - Ernstige ongunstige effecten - Stakers wegens ongunstige effecten
Relevante follow-up duur	Bij voorkeur minstens 3 jaar ^b

- a.** Stadium IIIB en IIIC (lokaal gevorderd) en stadium IV (gemetastaseerd) NSCLC dat niet curatief te behandelen is (incurabel).^[11]
- b.** De mediane overleving in een Nederlands cohort van patiënten met EGFR-gemuteerde, stadium IV NSCLC (n=1.109) bedroeg 22,8 maanden (95% BI 22,1-24,8); voor patiënten met exon 19-deleties was dit 28,4 maanden (95% BI 25,6-30,6)] versus 17,7 maanden (95% BI 16,1-19,5) voor patiënten met exon 21-(L858R)-substitutiemutaties.^[13] De overleving voor de subgroep met stadium IIIB-IIIC is naar verwachting langer.
- Afkortingen: EGFR=epidermale groeifactorreceptor; IV=intraveneus; NSCLC=niet-kleincellige longkanker; SC=subcutaan.

2.1.2 Studieopzet en passend onderzoek

Uit de door het Zorginstituut gehanteerde passend onderzoeksvragenlijst komt naar voren dat een *randomized controlled trial* (RCT) haalbaar is. Blinding van patiënten en behandelaars is lastig door niet te verhullen verschillen in toedieningsschema (en bij subcutane toediening van amivantamab ook verschil in toedieningsweg) van de interventie en de controle-interventie. Eénzijdige blinding van de effectbeoordelaars (*Blinded Independent Central Review*; BICR) is echter wel mogelijk.

2.1.3 Uitkomsten en klinische relevantiegrenzen

Overleving

Overleving is een cruciale uitkomst voor effectiviteit van oncolytica. De voorkeur gaat hierbij uit naar het meten van de *overall survival* (OS) als uitkomstmaat. Indien er onvoldoende vertrouwen is in de OS-data, bijvoorbeeld als de OS-data immatuur zijn, kan er door het Zorginstituut aanvullend gekeken worden naar een surrogaat uitkomstmaat voor overleving. In de palliatieve setting kan *progression free survival* (PFS) een surrogaat uitkomstmaat voor overleving zijn. PFS is gedefinieerd als tijd van randomisatie tot hetzij ziekteprogressie hetzij overlijden ongeacht oorzaak. Ziekteprogressie wordt bepaald via de RECIST 1.1-criteria. In de

beoordeling van de kwaliteit van het bewijs wordt rekening gehouden met in hoeverre de samenhang (correlatie) tussen de surrogaat uitkomstmaat en de cruciale uitkomstmaat is aangetoond.^[27]

Klinische relevantiegrens: als klinische relevantiegrens bij geneesmiddelen gebruikt het Zorginstituut gepubliceerde en door de Nederlandse beroepsgroep vastgestelde en gedragen *minimal important differences* (MIDs) als uitgangspunt.^[27] In Nederland zijn tot op heden de PASKWIL-criteria beschikbaar als MID voor oncologische middelen.^[28] Deze worden gedragen door de NVMO en zijn vastgesteld in algemene ledenvergaderingen. Het Zorginstituut gebruikt de meest recente versie van de PASKWIL-criteria, op dit moment zijn dat de PASKWIL-criteria 2023. 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 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 ≤ 12 maanden) of > 16 weken (bij een mediane OS in de controlegroep $OS > 12$ maanden);
- 2) ten minste voor 2 jaar (bij een mediane OS in de controlegroep ≤ 12 maanden) of 3 jaar (bij een mediane OS in de controlegroep $OS > 12$ maanden) OS-data beschikbaar is.

Tabel 2. PASKWIL-criteria 2023: palliatieve behandeling

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

a. Dit criterium is in 2024 toegevoegd.

Afkortingen: HR=Hazard ratio; mOS=mediane algehele overleving; OS=algehele overleving; PFS=progressievrije overleving.

Kwaliteit van Leven

Kwaliteit van leven is een cruciale uitkomstmaat. Instrumenten voor de generieke kwaliteit van leven zijn o.a. de EQ-5D-5L en de SF-36. Voor kanker specifieke kwaliteit van leven zijn instrumenten beschikbaar zoals de *European Organisation for Research of Cancer Quality of Life Questionnaire C30* (EORTC-QLQ-C30).^[29, 30] De EORTC QLQ-C30 bestaat uit meerdere samengestelde schalen en losse symptoomitems. De vragenlijst omvat vijf functionele schalen: fysiek functioneren, rolfunctioneren, emotioneel functioneren, cognitief functioneren en sociaal functioneren. Los daarvan bestaat de *Global Health Status/Quality of Life* (GHS/QoL)-schaal. Daarnaast zijn er nog drie symptoomschalen, namelijk vermoeidheid, pijn en misselijkheid/braken. Verder bevat de QLQ-C30 zes afzonderlijke symptoomitems: dyspneu (kortademigheid), slapeloosheid, verlies van eetlust, obstipatie, diarree en financiële problemen. Elk symptoomitem behoort tot slechts één schaal. Alle schalen en single-item maten worden

omgerekend naar een score van 0 tot 100. Een hogere score betekent een hogere mate van het gemeten aspect: bij de functionele schalen en de GHS/QoL-schaal duidt dit op een beter functioneren en een hogere kwaliteit van leven, terwijl een hogere score op symptoomschalen of symptoomitems wijst op meer klachten of problemen.

De EORTC-QLQ-C30 is vervolgens nog uit te breiden met verschillende tumor-specifieke modules, zoals de EORTC-QLQ-LC13 voor longkanker. Deze module voegt nog 13 longkanker specifieke items toe aan de vragenlijst.

Verder kan de *NSCLC Symptom Assessment Questionnaire* (NSCLC-SAQ) gebruikt worden; een instrument met vijf domeinen om de ernst van symptomen bij NSCLC te beoordelen. De totale NSCLC-SAQ-score wordt berekend als de som van de vijf domeinen en varieert van 0 tot 20. Hogere scores duiden op ernstigere symptomen.^[31]

Klinische relevantiegrens: elk meetinstrument kent zijn eigen klinische relevantiegrens. De MID voor de EORTC-QLQ-C30 en EORTC-QLQ-LC-13 score is 10 punten.^[32-35] De MID van de NSCLC-SAQ is 2 punten.^[31]

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 april 2026 een literatuursearch gedaan naar publicaties over amivantamab in combinatie met lazertinib en osimertinib in combinatie met chemotherapie als eerstelijnsbehandeling van volwassen patiënten met gevorderde niet-kleincellige longkanker (non-small cell lung cancer, NSCLC) bij wie de tumoren epidermale groeifactorreceptor (EGFR) exon 19-deleties of exon 21-(L858R)-substitutiemutaties vertonen. 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.

De volgende inclusiecriteria zijn gebruikt bij de selectie van artikelen:

- Klinische trials
- Gerandomiseerd onderzoek
- Netwerk meta-analyses

Het volgende exclusiecriteria zijn gebruikt bij de selectie van artikelen:

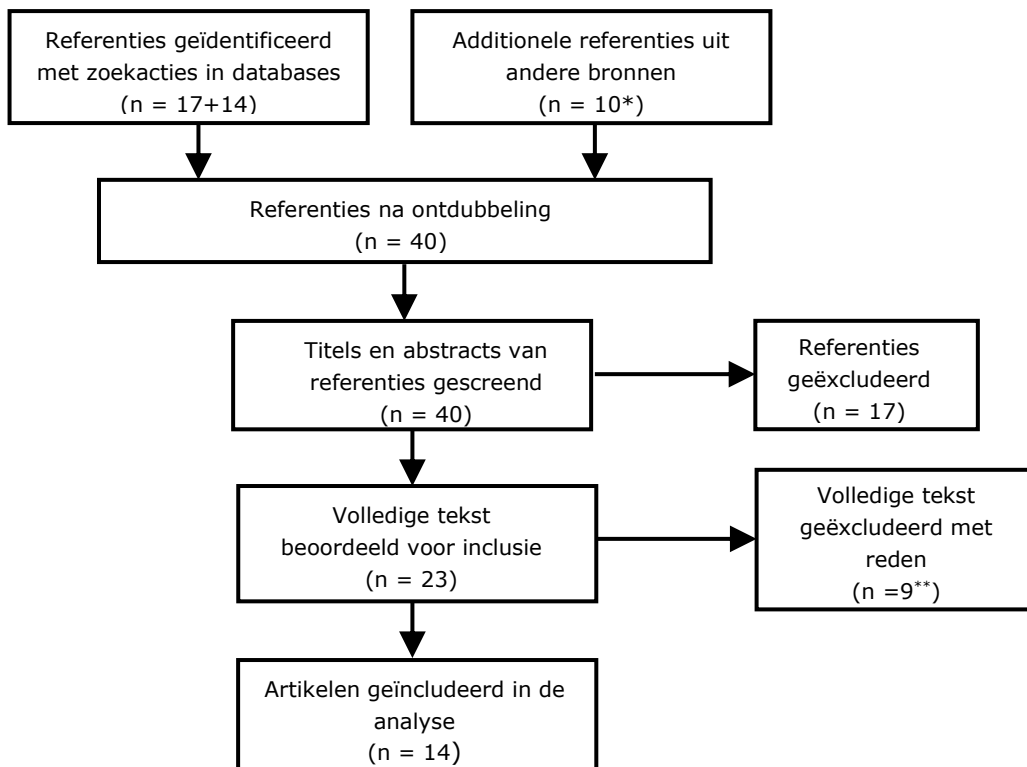
- Congresbijdragen (posters, abstracts)

- Niet-systematische reviews
- Beschouwende artikelen (narratieve reviews)

3 Resultaten

3.1 Resultaten literatuursearch

De zoekstrategie resulteert in 41 referenties, waarvan er 19 voldeden aan de inclusiecriteria. De hiernavolgende PRISMA flowchart geeft het selectieproces weer (Figuur 1).



Figuur 1. PRISMA flow-chart selectieproces literatuur

* Alle EPARs en SmPCs;

** Zie bijlage 3. Deze studies worden wel meegenomen in de overige overwegingen, zie toelichting hieronder.

De geëxcludeerde studies zijn weergegeven in Bijlage 3. De geïnccludeerde richtlijnen en overige bronnen zijn weergegeven in Bijlage 4. De volgende 14 referenties zijn geïnccludeerd:

- MARIPOSA-studie gerapporteerd door Cho et al, 2024^[36] en Yang et al, 2025^[37]
- FLAURA2-studie gerapporteerd door Planchard et al, 2023^[38] en Jänne et al, 2025^[39]
- EPAR van amivantamab (IV^[40] en SC^[41]), lazertinib^[42] en osimertinib^[43]
- SmPC van amivantamab,^[1] lazertinib,^[2] osimertinib,^[44] pemetrexed,^[45] cisplatine^[46] en carboplatine^[47]

Daarnaast zijn vier netwerk meta-analyses (NMA's) geïdentificeerd die PFS en OS tussen verschillende behandelopties vergelijken in patiënten met gevorderde NSCLC en een klassieke EGFR-mutatie (exon 19-deleties of exon 21-(L858R)-substitutiemutaties).^[48-51] Deze zijn als ondersteunend bewijs meegenomen in de overige overwegingen van de gunstige effecten (Hoofdstuk 3.3.1). Ook zijn vijf studies geïdentificeerd die niet volledig aan de PICO voldoen, maar wel als ondersteunend bewijs zijn meegenomen in de overige overwegingen voor gunstige en/of ongunstige effecten (Hoofdstuk 3.3.1 en 3.4.1).^[52-55]

3.2 Kenmerken geïnccludeerde studies

Er zijn geen direct vergelijkende studies beschikbaar tussen amivantamab in combinatie met lazertinib en osimertinib in combinatie met chemotherapie. Daarom is een naïeve indirecte vergelijking uitgevoerd aan de hand van de resultaten van de respectievelijke registratiestudies,

i.e. MARIPOSA en FLAURA2, waarbij sprake is van een gemeenschappelijke comparator (osimertinib-monotherapie). De kenmerken van de geselecteerde studies zijn weergegeven in Bijlage 2. De geëxcludeerde studies zijn weergegeven in Bijlage 3. De geïncludeerde richtlijnen en overige bronnen zijn weergegeven in Bijlage 4.

Studieopzet MARIPOSA en FLAURA2

MARIPOSA en FLAURA2 zijn beide internationale, gerandomiseerde fase III-studies naar eerstelijnsbehandeling bij patiënten met EGFR-gemuteerde gevorderde NSCLC. De belangrijkste kenmerken van beide studies zijn samengevat in Tabel 3. In beide studies werden volwassen patiënten geïncludeerd met een klassieke activerende EGFR-mutatie, i.e. een exon 19-deletie of exon 21-(L858R)-mutatie, en een goede performance status (0-1). Eerdere systemische behandeling voor gevorderde of gemetastaseerde ziekte was in beide studies niet toegestaan. Patiënten met asymptomatische of eerder behandelde stabiele hersenmetastasen konden worden geïncludeerd.

In MARIPOSA werd amivantamab in combinatie met lazertinib vergeleken met osimertinib monotherapie. Daarnaast bevatte de studie een derde behandelarm met lazertinib monotherapie. Deze arm maakte het mogelijk om de bijdrage van amivantamab aan de combinatiebehandeling beter te duiden. De studie was echter niet gepowerd op vergelijkingen met lazertinib, en analyses met lazertinib monotherapie zijn daarom uitsluitend exploratief. De resultaten hiervan zijn tevens niet relevant voor deze beoordeling en worden kort besproken in de overige overwegingen en verder buiten beschouwing gelaten. In totaal werden 1.074 patiënten gerandomiseerd in een 2:2:1-verhouding over de drie behandelarmen. De randomisatie werd gestratificeerd naar type EGFR-mutatie, aanwezigheid van hersenmetastasen en Aziatische afkomst.

In de MARIPOSA-studie werd amivantamab intraveneus toegediend, wekelijks gedurende de eerste vier weken en daarna eenmaal per twee weken. De dosering was afhankelijk van het lichaamsgewicht. Lazertinib en osimertinib werden beide dagelijks oraal toegediend, in doseringen van respectievelijk 240 mg en 80 mg. De combinatiebehandeling met amivantamab en lazertinib werd open-label toegediend, terwijl de monotherapiearmen met osimertinib en lazertinib dubbelblind werden gegeven.

In de FLAURA2-studie werd osimertinib in combinatie met pemetrexed en platinumbevattende chemotherapie vergeleken met osimertinib monotherapie. In totaal werden 557 patiënten 1:1 gerandomiseerd naar osimertinib plus chemotherapie of osimertinib monotherapie. De randomisatie werd gestratificeerd naar etniciteit, WHO-performance status en de methode waarmee de EGFR-mutatie was vastgesteld. In de combinatiearm kregen patiënten osimertinib 80 mg eenmaal daags, gecombineerd met vier cycli pemetrexed en cisplatine of carboplatine. Daarna volgde onderhoudsbehandeling met osimertinib en pemetrexed. Anders dan MARIPOSA was FLAURA2 volledig open-label.

In beide studies was PFS het primaire eindpunt en was OS een belangrijk secundair eindpunt. Wel verschilde de beoordeling van PFS tussen de studies. In MARIPOSA werd PFS beoordeeld door een geblindeerde onafhankelijke centrale beoordeling (BICR), terwijl PFS in FLAURA2 primair door de onderzoekers werd beoordeeld. In FLAURA2 werd wel een BICR sensitiviteitsanalyse uitgevoerd. In zowel MARIPOSA als FLAURA2 was geen protocolgeplande cross-over toegestaan. Vervolgbehandeling na progressie vond plaats volgens standaardzorg en naar inzicht van de behandelend arts.

Naast PFS en OS werden in beide studies uitkomsten onderzocht zoals objectieve respons, duur van respons, veiligheid en kwaliteit van leven. Kwaliteit van leven werd in beide studies gemeten met de EORTC QLQ-C30. In MARIPOSA werd daarnaast de NSCLC-SAQ gebruikt, terwijl in FLAURA2 ook de longkankerspecifieke module EORTC QLQ-LC13 werd afgenomen.

Voor beide studies waren vooraf gespecificeerde subgroep analyses gepland, onder andere naar leeftijd, geslacht, ras of etniciteit, type EGFR-mutatie, performance status, rookstatus en de aanwezigheid van hersenmetastasen.

De primaire PFS-analyse van MARIPOSA werd gepubliceerd door Cho et al. (2024),^[36] met een mediane follow-up van 22,0 maanden. De finale OS-analyse werd gepubliceerd door Yang et al. (2025),^[37] met een mediane follow-up van 37,8 maanden. Voor FLAURA2 werd de finale PFS-analyse gepubliceerd door Planchard et al. (2023),^[38] met een mediane follow-up van 19,5 maanden in de combinatiearm en 16,5 maanden in de monotherapiearm. De finale OS-analyse werd gepubliceerd door Jänne et al. (2025),^[39] met een mediane follow-up van 42,6 maanden in de combinatiearm en 35,7 maanden in de monotherapiearm.

Tabel 3. Belangrijkste kenmerken van de MARIPOSA- en FLAURA2-studie.

Kenmerk	MARIPOSA	FLAURA2
Studieopzet	Internationale, gerandomiseerde fase III-studie; gedeeltelijk open-label	Internationale, gerandomiseerde fase III-studie; open-label
Populatie	Eerstelijnsbehandeling van EGFR-gemuteerde gevorderde/gemetastaseerde NSCLC	Eerstelijnsbehandeling van EGFR-gemuteerde gevorderde/gemetastaseerde NSCLC
Belangrijkste inclusiecriteria	Volwassen patiënten met exon 19-deletie of exon 21-(L858R)-mutatie, ECOG PS 0-1, geen eerdere systemische therapie voor gemetastaseerde ziekte	Volwassen patiënten met exon 19-deletie of exon 21-(L858R)-mutatie, WHO/ECOG PS 0-1, geen eerdere systemische therapie voor gevorderde ziekte of eerdere EGFR-TKI
Hersenmetastasen	Toegestaan indien asymptomatisch of behandeld en stabiel	Toegestaan indien asymptomatisch of eerder behandeld en stabiel
Aantal patiënten	1.074	557
Behandelarmen	Amivantamab + lazertinib vs. osimertinib; derde arm met lazertinib monotherapie	Osimertinib + pemetrexed en platinumchemotherapie vs. osimertinib
Randomisatie	2:2:1	1:1
Stratificatie	EGFR-mutatie, hersenmetastasen en Aziatische afkomst	Etniciteit, WHO PS en methode van EGFR-mutatiebepaling
Belangrijkste eindpunten	Primair: PFS, beoordeeld door BICR Secundair: OS. Daarnaast o.a. respons, veiligheid en KvL (EORTC QLQ-C30 en NSCLC-SAQ)	Primair: PFS, beoordeeld door de onderzoekers. Belangrijk secundair: OS. Daarnaast o.a. respons, veiligheid en KvL (EORTC QLQ-C30 en EORTC QLQ-LC13)
Tumor- en CZS-beoordelingen	Tumorbeoordeling elke 8 weken gedurende de eerste 30 maanden, daarna elke 12 weken; systematische CZS-follow-up	Tumorbeoordeling elke 12 weken; minder systematische CZS-follow-up
Follow-up finale OS-analyse	Mediaan 37,8 maanden	Mediaan 42,6 (osimertinib + chemo) vs. 35,7 maanden (osimertinib)

Afkortingen: BICR=Blinded Independent Central Review; EGFR=epidermale groeifactorreceptor; CZS=centraal zenuwstelsel; ECOG=Eastern Cooperative Oncology Group; KvL=kwaliteit van leven; NSCLC=niet-kleincellige longkanker; OS=algehele overleving; PFS=progressievrije overleving; PS=Performance Status; WHO=World Health Organization.

Vergelijking MARIPOSA en FLAURA2

Qua studieopzet komen de MARIPOSA en FLAURA2 grotendeels overeen. Beide studies waren internationale, gerandomiseerde fase III-studies in de eerstelijnsbehandeling van patiënten met EGFR-gemuteerde gevorderde NSCLC. De inclusiecriteria en stratificatiefactoren waren grotendeels hetzelfde. In beide studies was PFS de primaire uitkomstmaat en OS de belangrijkste secundaire uitkomstmaat. Ook werd in beide studies kwaliteit van leven

onderzocht met de EORTC QLQ-C30 GHS/QoL-schaal. De mediane follow-up bij de finale OS-analyse was ook vergelijkbaar.

Een relevant verschil tussen de studies betreft de frequentie en aard van de follow-upbeoordelingen. In MARIPOSA vonden tumorbeoordelingen frequenter plaats, namelijk elke 8 weken gedurende de eerste 30 maanden en daarna elke 12 weken. Daarnaast werd systematischer CZS-beeldvorming verricht dan in FLAURA2. In FLAURA2 vonden tumorbeoordelingen elke 12 weken plaats en werd CZS-beeldvorming minder frequent en minder systematisch uitgevoerd. Dit verschil kan relevant zijn voor de interpretatie van de PFS-resultaten, omdat verschillen in beoordelingsfrequentie invloed kunnen hebben op het moment waarop progressie wordt vastgesteld. Ook veiligheidsuitkomsten kunnen hierdoor enigszins worden beïnvloed, bijvoorbeeld doordat bij frequentere controles meer bijwerkingen worden geregistreerd. Voor OS is dit risico op vertekening niet aanwezig, omdat overlijden een objectief eindpunt is dat niet afhankelijk is van de monitoringsfrequentie.

Bijlage 5 geeft een overzicht van de baselinekenmerken van de geïnccludeerde patiënten van beide studies. De patiëntenpopulaties waren in grote lijnen vergelijkbaar. De mediane leeftijd lag in beide studies rond de 61-64 jaar en in beide studies was 61% van de patiënten vrouw. Ook de *performance status* was vergelijkbaar verdeeld, met ongeveer een derde van de patiënten met PS 0 en twee derde met PS 1. Beide studies includeerden grotendeels patiënten met een Aziatische achtergrond (circa 58-64%). De verdeling van EGFR-mutatietypen was vrijwel identiek, met ongeveer 60% exon 19-deleties en ongeveer 40% exon 21-(L858R)-substitutiemutaties. Het aandeel patiënten met CZS- of hersenmetastasen bij baseline lag in beide studies rond de 40%. Het aandeel patiënten met levermetastasen varieerde van ongeveer 15 tot 24%, en het aandeel patiënten met botmetastasen of metastasen in het locomotieapparaat van ongeveer 43 tot 51%. Histologisch betrof het in beide studies vrijwel uitsluitend adenocarcinomen. In MARIPOSA werd daarnaast gerapporteerd dat ongeveer 70% van de patiënten nooit had gerookt; in FLAURA2 werd rookstatus niet volledig gerapporteerd.

Samenvattend laten MARIPOSA en FLAURA2 grote overeenkomsten zien in studieopzet en patiëntenpopulatie, onder andere wat betreft leeftijd, geslacht, etniciteit, performance status, EGFR-mutatieverdeling en de aanwezigheid van metastasen. Dit ondersteunt de vergelijkbaarheid van de studies en vergroot het vertrouwen in de naïeve indirecte vergelijking. Tegelijkertijd moet bij de interpretatie rekening worden gehouden met verschillen in behandelstrategie, open-label opzet en monitoring, met name de intensievere beeldvorming in MARIPOSA.

3.3 Gunstige effecten interventie

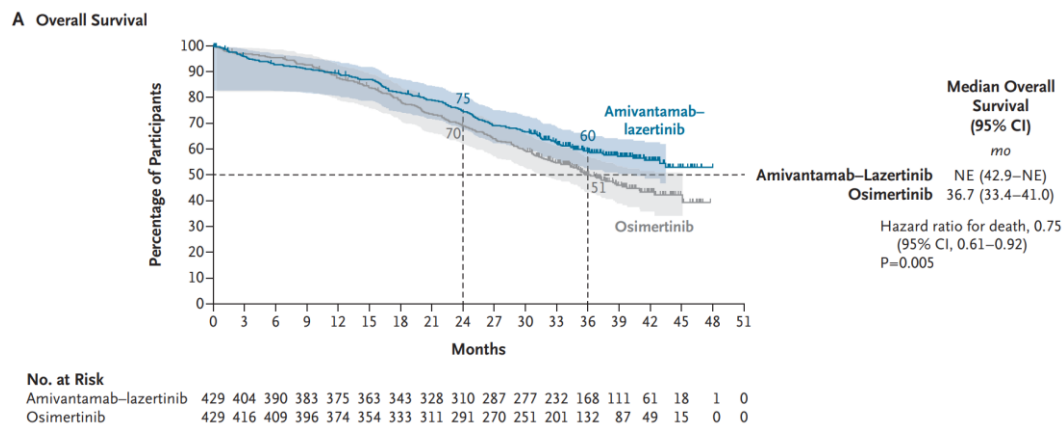
Het risico op bias van de studies is beoordeeld aan de hand van een vragenlijst passend bij de onderzoeksopzet. In dit rapport is de volgende checklist gebruikt: Cochrane risk of bias tool. De beoordeling van het risico op bias staat in Bijlage 6. Een overzicht van de resultaten voor de relevante uitkomstmaten van de gunstige effecten staat in Tabel 4.

Overleving (gemeten door OS)

Voor de cruciale uitkomst overleving wordt bij voorkeur gekeken naar klinische studies die voldoen aan de gewenste follow-up duur van minimaal 3 jaar zoals beschreven in de PICO. Primair kijkt het Zorginstituut naar de overleving gemeten met de uitkomstmaat OS. Indien er onvoldoende vertrouwen is in de OS-data (bijvoorbeeld wegens immature data) kan aanvullend gekeken worden naar overleving gemeten met een surrogaat uitkomstmaat, mits dit resulteert in een hoger vertrouwen in het bewijs van het effect van het geneesmiddel op de overleving. Hierbij wordt rekening gehouden in hoeverre het effect op de surrogaat uitkomstmaat voorspellend is voor een effect op de overleving. Het voorspellend vermogen van een surrogaat uitkomstmaat voor overleving wordt in principe per geneesmiddelklasse en indicatie vastgesteld aan de hand van een studie die de correlatie tussen beiden heeft geanalyseerd.^[27]

MARIPOSA

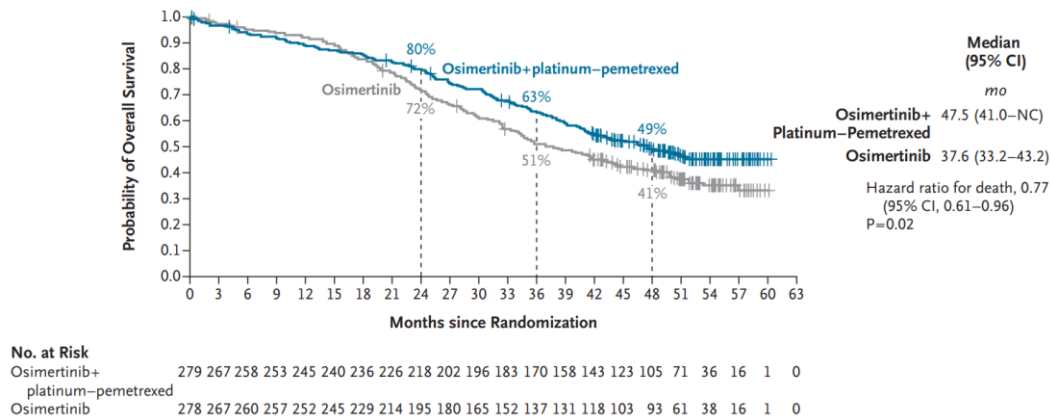
Ten tijde van de finale analyse voor OS in MARIPOSA bedroeg de mediane follow-up voor OS 37,8 maanden, met een mediane behandelduur van 27,0 maanden in de amivantamab-lazertinib arm en 22,4 maanden in de osimertinib arm. De mediane OS was in de amivantamab-lazertinib arm nog niet bereikt (NB; 95% BI 42,9-NB), terwijl deze in de osimertinib-arm 36,7 maanden bedroeg (95% BI 33,4–41,0). De mediane OS-winst is hierdoor nog niet te berekenen. Het relatieve effect bedroeg een HR van 0,75 (95% BI 0,61-0,92; $p < 0,005$).^[37] Het gevonden effect is statistisch significant, maar de puntschatter is niet klinisch relevant ($> 0,7$). Daarnaast doorkruist de ondergrens van het betrouwbaarheidsinterval de 0,7. De Kaplan-Meier (Figuur 2) laat zien dat de OS-curves rond 12 maanden kruisen, waarna ze duidelijk uiteenlopen. In de staart van de Kaplan-Meijer is een zichtbaar verschil tussen de behandelarmen te zien, dat op het oog meer dan 10% lijkt te bedragen, zoals ook in het cieBOM advies wordt benoemd. Hiermee wordt voldaan aan het 'staartcriterium' van de PASKWIL2023 criteria.



Figuur 2. Algehele overleving in de MARIPOSA-studie ten tijde van de finale OS-analyse (data cut-off 4 december 2024; mediane follow-up 37,8 maanden).^[37]

FLAURA2

Ten tijde van de finale analyse voor OS in FLAURA2 bedroeg de mediane follow-up 42,6 maanden in de osimertinib-chemotherapie arm en 35,7 maanden in de osimertinib-monotherapie arm. De mediane behandelduur was respectievelijk 30,5 maanden en 21,2 maanden. De mediane OS in de osimertinib-chemotherapie arm bedroeg 47,4 maanden (95% BI: 41,0-NB) versus 37,6 maanden (95% BI 33,2-43,2) in de osimertinib arm. De OS-winst bedroeg 9,9 maanden. Dit resulteerde in een HR van 0,77 (95% BI 0,61-0,96; $p = 0,02$).^[39] Het gevonden effect is statistisch significant, maar de puntschatter is niet klinisch relevant ($> 0,7$). Daarnaast doorkruist de ondergrens van het betrouwbaarheidsinterval de 0,7. Het Zorginstituut heeft echter in haar beoordeling van osimertinib in combinatie met chemotherapie geconcludeerd dat er toch sprake lijkt te zijn van een klinisch relevant effect op overleving, vanwege het duidelijke verschil tussen de OS-curves nadat deze aanvankelijk kruisen (Figuur 3), en de substantiële mediane OS-winst van 9,9 maanden (zie ook pakketadvies osimertinib in combinatie met chemotherapie).^[25]



Figuur 3. Algehele overleving in de FLAURA2-studie ten tijde van de finale OS-analyse (data cut-off 12 juni 2025; mediane follow-up 42,6 maanden in de osimertinib-chemotherapie arm en 35,7 maanden in de osimertinib-monotherapie arm).^[39]

MARIPOSA vs. FLAURA2

Voor zowel amivantamab in combinatie met lazertinib als osimertinib in combinatie met chemotherapie is er sprake van een statistisch significant effect op OS ten opzichte van osimertinib monotherapie. De betrouwbaarheidsintervallen voor OS in MARIPOSA en FLAURA2 overlappen vrijwel volledig en de puntschatters zijn vergelijkbaar (0,75 in MARIPOSA vs. 0,77 in FLAURA2). De mediane OS-winst is in MARIPOSA niet te berekenen, omdat de mediane OS in de amivantamab-lazertinib arm bij de finale analyse nog niet was bereikt. In FLAURA2 was dit voor osimertinib-chemotherapie wel het geval. Dit kan mogelijk worden verklaard door de iets kortere follow-up in MARIPOSA ten opzichte van de behandelarm in FLAURA2 (37,8 maanden vs. 42,6 maanden). De mediane OS in de osimertinib-monotherapie armen van beide studies is vergelijkbaar (36,7 maanden in MARIPOSA vs. 37,6 maanden in FLAURA2).

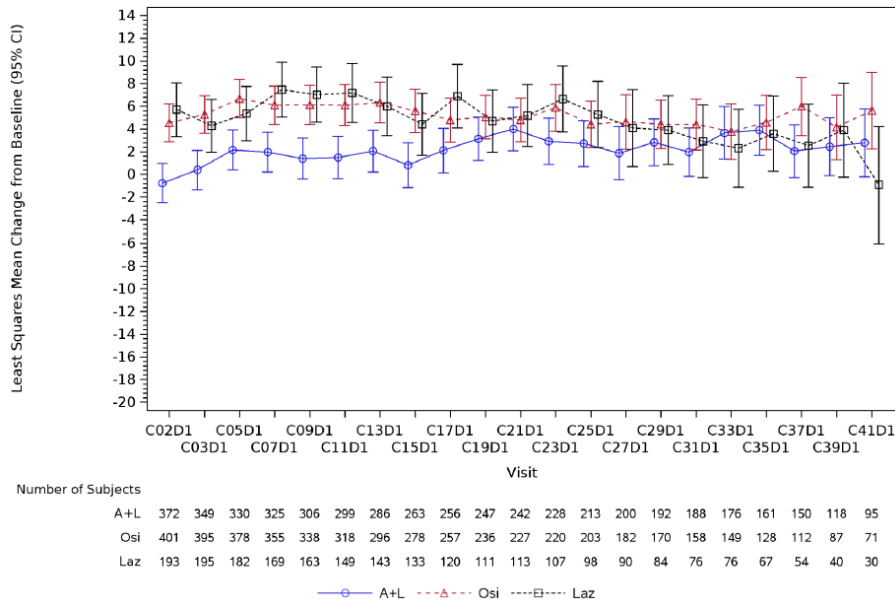
De OS Kaplan-Meiercurves van beide studies zijn eveneens vergelijkbaar. In beide studies kruisen de OS-curves elkaar (na circa 12 maanden in MARIPOSA vs. circa 16 maanden in FLAURA2). Na de kruising lopen de OS-curves duidelijk uiteen tot aan het einde van de follow-up.

Er zijn geen aanwijzingen voor relevante verschillen tussen amivantamab in combinatie met lazertinib en osimertinib in combinatie met chemotherapie op overleving.

Kwaliteit van leven

MARIPOSA

De finale kwaliteit van leven data van de MARIPOSA-studie zijn niet gepubliceerd, waardoor er gebruik is gemaakt van het *clinical study report (CSR)*.^[56] De compliance voor het invullen van de vragenlijst was hoog: $\geq 96\%$ bij baseline en $\geq 85\%$ tot en met cyclus 43 in beide behandelarmen. De resultaten op de EORTC QLQ-C30 GHS/QoL-schaal laten zien dat de *least squares mean (LSM)*-veranderingen ten opzichte van baseline in beide armen op alle meetmomenten minder dan 10 punten bedroegen (Figuur 4). De LSM-veranderingen ten opzichte van baseline lagen gedurende vrijwel de gehele meetperiode numeriek hoger in de osimertinib-monotherapie arm dan in de amivantamab-lazertinib arm. De verschillen tussen beide armen lijken echter op elk meetpunt < 10 punten, waardoor dit niet beschouwd wordt als een klinisch relevant verschil in kwaliteit van leven.



Figuur 4. Least squares mean (LSM) verandering vanaf baseline in EORTC QLQ-C30 Global Health Status/Quality of Life score^[56]

A+L, amivantamab-lazertinib; C, cycle; D, day; Laz, lazertinib; osi, osimertinib

FLAURA2

De algehele compliance voor het invullen van de QLQ-C30 en QLQ-LC13 was hoog in beide behandelarmen bij baseline (>91%) en bleef hoog ($\geq 80\%$) tot week 82.^[43] De resultaten werden berekend als veranderingen ten opzichte van de uitgangswaarde (baseline), waardoor klinisch relevante verschillen (≥ 10 punten vanaf baseline) konden worden geïdentificeerd. De gemiddelde LSM-verandering ten opzichte van baseline over alle bezoeken bedroeg voor het GHS/QoL domein 3,32 (95% BI 1,67-4,98) in de osimertinib-chemotherapie arm en 7,38 (95% BI 5,70-9,07) in de osimertinib-monotherapie arm. Het verschil tussen beide armen bedroeg -4,06 (95% BI -6,42 tot -1,69).^[43] Omdat het verschil <10 punten is, wordt het niet als een klinisch relevant verschil beschouwd.

MARIPOSA vs. FLAURA2

In zowel MARIPOSA als FLAURA2 werd kwaliteit van leven gemeten met de EORTC-QLQ-C30. Van MARIPOSA zijn de finale resultaten hiervan alleen in het CSR gerapporteerd, terwijl voor FLAURA2 enkele resultaten zijn opgenomen in de EPAR. In geen van beide studies is een totaalscore van de EORTC-QLQ-C30 berekend; in plaats daarvan zijn vooraf gespecificeerde afzonderlijke schalen geanalyseerd, waaronder de GHS/QoL schaal. Deze keuze was voor beide studies vastgelegd in het studieprotocol en/of het *statistical analysis plan*.^[57, 58] Zowel voor amivantamab in combinatie met lazertinib (in MARIPOSA) als voor osimertinib in combinatie met chemotherapie (in FLAURA2) bleven de veranderingen in de EORTC-QLQ-C30 GHS/QoL schaal score binnen 10 punten ten opzichte van baseline en ten opzichte van osimertinib monotherapie.

Er zijn geen aanwijzingen voor relevante verschillen tussen amivantamab in combinatie met lazertinib en osimertinib in combinatie met chemotherapie op kwaliteit van leven.

Tabel 4. Gunstige effecten van amivantamab in combinatie met lazertinib vergeleken met osimertinib in combinatie met chemotherapie bij patiënten met gevorderde NSCLC met EGFR exon 19-deleties of exon 21-(L858R)-substitutiemutaties

	MARIPOSA		FLAURA2	
	<i>Amivantamab-lazertinib (n = 429)</i>	<i>Osimertinib (n = 429)</i>	<i>Osimertinib-chemotherapie (n=279)</i>	<i>Osimertinib (n = 278)</i>
<i>Algehele overleving (OS)^a</i>	Absoluut 173/429 (40%) Mediane OS NB (95% BI 42,9-NB) Relatief HR 0,75 (95% BI 0,61-0,92); p=0,0048	Absoluut 217/429 (51%) Mediane OS 36,7 maanden (95% BI 33,4-41,0)	Absoluut 144/279 (51,6%) Mediane OS 47,5 maanden (95% BI 41,0-NB) Relatief HR 0,77 (95% BI 0,61-0,96); p=0,02	Absoluut 171/278 (61,5%) Mediane OS 37,6 maanden (33,2-43,2)
<i>Kwaliteit van leven (EORTC QLQ-C30 Global Health Status/Quality of Life Score schaal)</i>	Absoluut Over alle meetmomenten waren de <i>LS mean</i> -verschillen ten opzichte van baseline kleiner dan 10 punten.	Absoluut Over alle meetmomenten waren de <i>LS mean</i> -verschillen ten opzichte van baseline kleiner dan 10 punten.	Absoluut <i>Average LSM</i> : 3,32 t.o.v. baseline Relatief Gemiddeld verschil t.o.v. baseline tussen beiden armen in <i>LSM</i> : -4,06 (95% BI -6,42 tot -1,69)	Absoluut <i>Average LSM</i> : 7,38 t.o.v. baseline

a. Finale OS analyse MARIPOSA (mediane follow-up 37,8 maanden) en FLAURA2 (mediane follow-up 42,6 maanden in de osimertinib-chemotherapie arm en 35,7 maanden in de osimertinib-monotherapie arm)
Afkortingen: HR=Hazard ratio; LSM=Least squares mean; NB=niet bereikt; OS= algehele overleving.

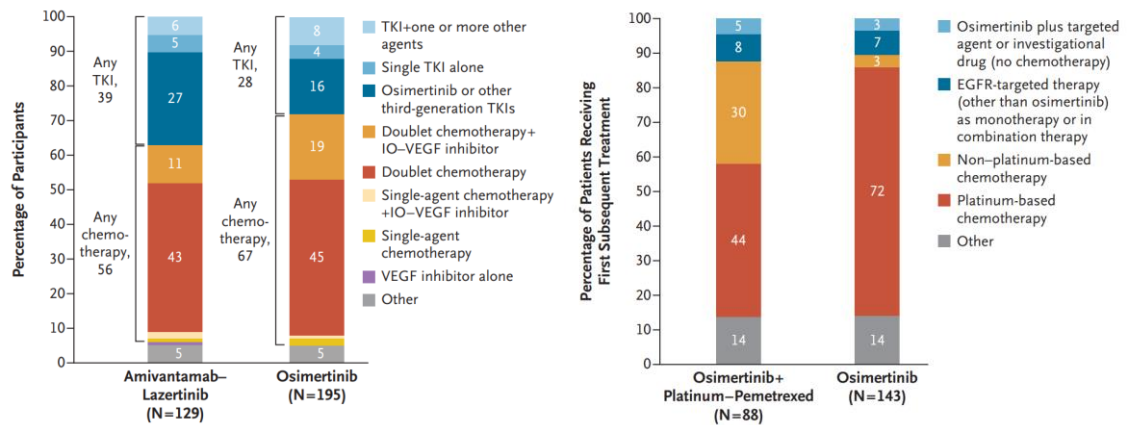
3.3.1 Overige overwegingen

Cross-over en vervolgbehandelingen

In zowel MARIPOSA als FLAURA2 was geen protocol-geplande cross-over toegestaan; vervolgbehandeling werd gegeven volgens lokale standaardzorg en naar inzicht van de behandelend arts. Het aandeel patiënten dat na progressie een eerste vervolgbehandeling kreeg, was tussen de studies en behandelarmen redelijk vergelijkbaar. In MARIPOSA kreeg 74% van de patiënten in de amivantamab-lazertinib arm en 76% in de osimertinib arm een vervolgbehandeling. In FLAURA2 was dit 69% in de osimertinib-chemotherapie arm en 77% in de osimertinib arm.

Wel verschilden de aard van de vervolgbehandelingen (zie Figuur 5): in MARIPOSA bestond de vervolgbehandeling bij ongeveer twee derde van de patiënten uit chemotherapie en bij ongeveer een derde uit een TKI. In FLAURA2 bestond de vervolgbehandeling vrijwel volledig uit chemotherapie. Deze verschillen suggereren dat er na amivantamab in combinatie met lazertinib meer verschillende vervolg behandelopties ingezet kunnen worden dan na osimertinib in combinatie met chemotherapie. Dit komt overeen met de input van de beroepsgroep (zie p. 13-14), waaruit blijkt dat er naar verwachting verschillen bestaan in de precieze volgorde en samenstelling van de vervolgbehandelingen tussen de twee strategieën. Wel zullen patiënten, ongeacht het eerstelijnsregime, in Nederland in aanmerking komen voor een vorm van chemotherapie na progressie. Echter heeft de beroepsgroep ook aangegeven dat niet alle vervolgbehandelingen uit Figuur 5 in de Nederlandse praktijk beschikbaar of gangbaar zijn. In het geval van eerstelijnsbehandeling met osimertinib-chemotherapie verwacht de beroepsgroep dat docetaxel in de tweede lijn de meest toegepaste behandeling zal zijn. Een beperkte groep patiënten kan daarnaast in aanmerking komen voor herbehandeling met platinumbevattende chemotherapie, indien deze behandeling reeds langere tijd eerder is gestaakt en klinisch opnieuw geïndiceerd wordt geacht. Bij eerstelijnsbehandeling met amivantamab-lazertinib ligt

een vervolgbehandeling met platinumbevattende chemotherapie meer voor de hand, gevolgd door docetaxel bij verdere progressie. Hierbij merkt de beroepsgroep op dat docetaxel ten opzichte van platinumbevattende chemotherapie een lagere kans op tumorrespons kent, terwijl de toxiciteitslast aanzienlijk blijft. In de klinische praktijk zal dit ertoe leiden dat een belangrijk deel van de patiënten afziet van verdere behandeling met docetaxel, afhankelijk van conditie, toxiciteit en patiëntvoorkeur.



Figuur 5. Eerste vervolgbehandelingen in MARIPOSA (links) en FLAURA2 (rechts) bij patiënten die de studiebehandeling staakten wegens ziekteprogressie.

Intraveneuze versus subcutane toediening van amivantamab

In de MARIPOSA-studie werd amivantamab IV toegediend. De eerste dosis werd langzaam en verdeeld over twee dagen gegeven om infusie gerelateerde reacties (IRR's) te beperken. Omdat een SC toediening mogelijk minder infusiereacties geeft en de toedientijd kan verkorten, werd de PALOMA-3-studie opgezet.^[52, 53] De PALOMA-3 was een internationale fase III studie waarin patiënten met EGFR-gemuteerde gevorderde NSCLC na progressie op osimertinib en platinumbevattende chemotherapie werden gerandomiseerd naar SC (n=206) of IV (n=212) amivantamab, beide in combinatie met oraal lazertinib.^[52] Dit betreft dus een andere populatie (tweedelijsbehandeling) dan de hier beoordeelde populatie (eerstelijsbehandeling). Echter zijn de resultaten van de studie wel relevant om IV versus SC toediening van amivantamab te beoordelen.

Het SC en IV toedieningsschema in PALOMA-3 was vergelijkbaar, met wekelijkse toediening in de eerste vier weken en daarna om de twee weken. Vanwege het risico op veneuze trombo-embolie (VTE) werd preventief antistolling toegepast. De twee co-primaire eindpunten van deze studie waren de dalconcentratie amivantamab in het bloed en de *area under the curve* (AUC). De studie toonde de farmacokinetische non-inferioriteit aan van SC ten opzichte van IV amivantamab, beide in combinatie met lazertinib:

- Dalconcentratie:
 - Cyclus-2-dag-1 (geometrische gemiddelde ratio; SC/IV) 1,15 (90% BI 1,04–1,26)
 - Cyclus-4-dag-1 (steady state): 1,42 (90% BI 1,27–1,61)
- AUC: AUC_{D1-D15}, cyclus 2) 1,03 (90% BI 0,98–1,09)

Dit betekent dat de systemische blootstelling aan amivantamab bij SC toediening vergelijkbaar is met die bij IV-toediening. Verder werd de mediane toedientijd van de eerste infusie substantieel verkort met SC toediening (4,8 minuten [0-18] versus 5,0 uur [0,2-9,9]) en kregen patiënten in de SC arm minder IRR's (13% versus 66%) en VTE-events (9% versus 14%).^[52]

De ORR van de SC toediening was ook non-inferieur aan die van de IV-toediening, met een ORR van 30% in de SC-arm en 33% in de IV-arm (RR 0,92). Ook PFS was niet significant verschillend tussen groepen: de mediane PFS bedroeg 6,1 maanden in de SC-arm versus 4,3 maanden in de IV-arm, met een HR van 0,84 (95% BI 0,64–1,10; p=0,20). De exploratieve OS-analyse wees op een mogelijk gunstiger effect in de SC-arm, met een HR van 0,62 (95% BI

0,42-0,92; $p=0,02$). De mediane OS was 12,9 maanden in de SC-arm, terwijl deze in de IV-arm nog niet was bereikt. Vanwege het exploratieve karakter en de korte follow-up (mediaan 7 maanden) zijn deze OS-resultaten zeer onzeker en kunnen hier geen conclusies aan worden verbonden.^[52]

In een aanvullende analyse rapporteerden Alexander et al. (2025)^[53] dat SC amivantamab leidde tot minder zorgbelasting, met kortere behandeltime, lagere inzet van zorgverleners en een betere patiëntervaring voor SC-toediening ten opzichte van IV-toediening.

Samenvattend laat PALOMA-3 zien dat SC toediening van amivantamab de werkzaamheid lijkt te behouden. SC toediening zou mogelijk een minder belastend alternatief kunnen zijn voor IV toediening. De beroepsgroep en de patiëntenvereniging hebben tevens aangegeven de voorkeur te hebben voor de SC toedieningsvorm, zowel vanuit het perspectief van toxiciteit als van patiëntvriendelijkheid. Daarbij werden vooral de lagere incidentie van IRR's, de sterk verkorte toedieningsduur en de minder frequente ziekenhuisbezoeken gezien als belangrijke voordelen voor zowel patiënten als behandelcentra. Patiënten hopen dat het in de toekomst mogelijk is de subcutane injecties thuis toegediend te krijgen, bijvoorbeeld via gespecialiseerde thuiszorgverpleegkundigen.

Vergelijkbaarheid MARIPOSA en FLAURA2 populatie met de Nederlandse populatie

Om de generaliseerbaarheid van MARIPOSA en FLAURA2 naar de Nederlandse praktijk te beoordelen, zijn de studiestudies vergeleken met real-world NKR-data van Gijtenbeek et al. (2023) bij patiënten met EGFR-gemuteerde NSCLC die primair met een TKI werden behandeld ($n=1.109$).^[13] De verdeling van EGFR-mutaties was vergelijkbaar, met ongeveer 60% exon 19 deleties en 40% exon 21-(L858R)-substitutiemutaties. Het aandeel vrouwen was iets lager in MARIPOSA en FLAURA2 dan in het Nederlandse cohort, maar nog redelijk vergelijkbaar (61% versus 68%). Daarnaast waren de patiënten in MARIPOSA en FLAURA2 gemiddeld iets jonger dan in het Nederlandse cohort, met een mediane leeftijd van ongeveer 61 tot 64 jaar versus 68 jaar. Ook waren de studiestudies fitter, omdat per definitie alleen patiënten met WHO/ECOG PS 0-1 werden geïncludeerd, terwijl dit in het Nederlandse cohort 66% was. Ten slotte had ongeveer 60% van de patiënten in beide studies een Aziatische achtergrond, terwijl dit aandeel in de Nederlandse praktijk waarschijnlijk veel lager is. De beschikbare subgroep analyses in MARIPOSA geven echter geen aanwijzingen dat het behandelresultaat verschilt tussen Aziatische en niet-Aziatische patiënten. Al met al zijn er enkele verschillen in leeftijd, geslacht, fitheid en etnische samenstelling, maar lijken de belangrijkste patiëntkenmerken voldoende vergelijkbaar. De resultaten zijn daarom grotendeels toepasbaar op de Nederlandse behandelpopulatie.

Subgroep analyses MARIPOSA en FLAURA2

In zowel MARIPOSA als FLAURA2 werden enkele vooraf gespecificeerde subgroep analyses op PFS en OS uitgevoerd. In beide studies waren de resultaten voor OS over het algemeen consistent met de hoofdanalyse, maar waren er enkele verschillen tussen subgroepen:

- *Leeftijd:* Amivantamab in combinatie met lazertinib liet een duidelijk groter OS-effect zien bij patiënten <65 jaar ($n=235$) dan bij patiënten ≥ 65 jaar ($n=237$), met een HR van 0,53 (95% BI 0,40-0,70) versus 1,11 (95% BI 0,84-1,48). In FLAURA2 werd eveneens een gunstiger effect gezien bij patiënten <65 jaar, maar was het verschil kleiner (HR 0,71 vs. HR 0,87).
- *Hersenmetastasen:* In beide studies leek het OS-voordeel iets groter bij patiënten met hersenmetastasen dan bij patiënten zonder hersenmetastasen. Dit verschil was groter in MARIPOSA (HR 0,67 vs. 0,82) dan in FLAURA2 (HR 0,72 vs. HR 0,77). Voor PFS werd in FLAURA2 voor deze subgroep wél een duidelijker verschil gezien (HR 0,49 versus HR 0,78), terwijl de PFS-resultaten in MARIPOSA voor deze subgroepen juist hetzelfde waren (beide HR 0,69).
- *Aziatische patiënten:* Voor amivantamab in combinatie met lazertinib was het OS-effect bij Aziatische en niet-Aziatische patiënten vrijwel gelijk (HR 0,75 vs. 0,74). Voor osimertinib in combinatie met chemotherapie werd daarentegen een groter OS-voordeel gezien bij niet-Aziatische patiënten (HR 0,56) dan bij Aziatisch Chinese (HR 0,76) en Aziatisch niet-Chinese patiënten (HR 1,00).

Van bovenstaande subgroep analyses valt vooral op dat amivantamab-lazertinib een groot effect heeft bij patiënten <65 jaar, alhoewel osimertinib-chemotherapie in deze subgroep ook een groter effect had dan osimertinib-monotherapie, maar met een kleiner verschil. Zowel MARIPOSA als FLAURA2 waren niet gepowered voor vergelijkingen tussen subgroepen en er werd niet gecorrigeerd voor *multiple testing*. De beroepsgroep heeft tevens aangegeven geen specifieke subgroepen te kunnen identificeren waarbij één van de twee combinatiebehandelingen beter zou werken. Wel zullen de combinatiebehandelingen met name ingezet worden bij de jongere/fittere patiënten en osimertinib monotherapie bij de oudere/minder fitte patiënten in verband met toxiciteit.

NMA's op OS en PFS

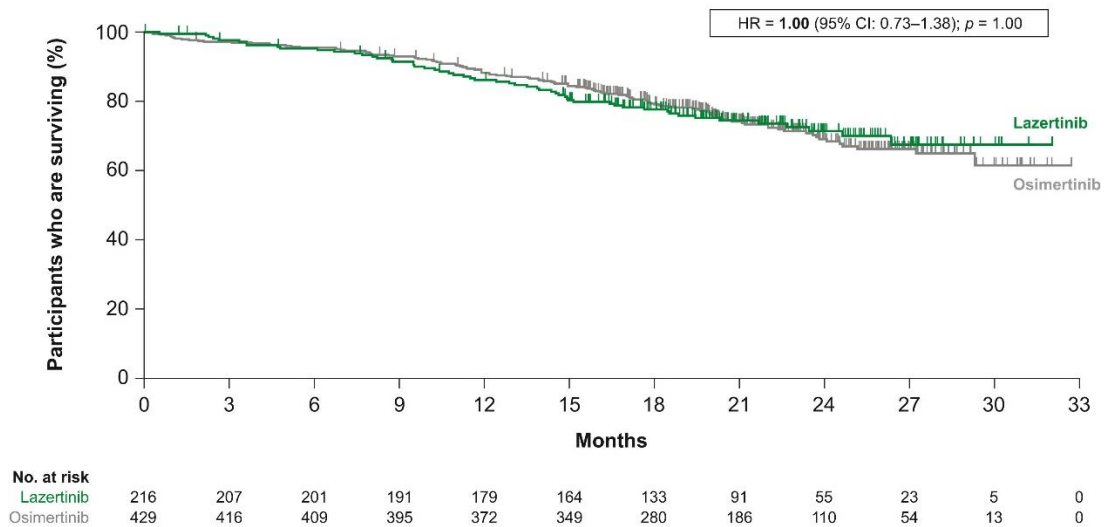
Tot slot zijn er meerdere NMA's beschikbaar waarin diverse eerstelijnsbehandelingen voor EGFR-gemuteerde gevorderde NSCLC met een exon 19-deletie of exon 21-(L858R)-substitutiemutatie indirect met elkaar zijn vergeleken. In deze NMA's zijn o.a. MARIPOSA en FLAURA2 meegenomen. De resultaten laten zien dat zowel amivantamab in combinatie met lazertinib als osimertinib in combinatie met chemotherapie tot de meest effectieve behandelopties behoren voor zowel PFS als OS, zonder dat een statistisch significant verschil tussen beide combinaties werd aangetoond.^[48-51]

Lazertinib monotherapie

De MARIPOSA-studie bevatte een derde behandelarm met lazertinib monotherapie (n=216). Een vergelijking tussen amivantamab in combinatie met lazertinib en lazertinib monotherapie werd uitgevoerd voor de uitkomstmaten OS en PFS om de bijdrage van amivantamab aan de werkzaamheid van de combinatie te beoordelen. Voor deze vergelijking vond geen formele hypothesetoetsing plaats. Ten tijde van de primaire PFS-analyse van MARIPOSA (mediane follow-up 22,0 maanden), liet de combinatiearm een langere overleving zien dan de lazertinib-monotherapie arm (HR 0,82; 95% BI 0,59-1,14).^[36] De toevoeging van amivantamab aan lazertinib resulteerde dus in een 18% lagere kans op sterfte. De studie was echter niet gepowered op vergelijkingen met lazertinib monotherapie, waardoor analyses met lazertinib monotherapie uitsluitend exploratief zijn.

Tevens rapporteerden Lee et al. (2025) een secundaire, exploratieve analyse van MARIPOSA, waarin de effectiviteit en veiligheid van lazertinib en osimertinib, beide als monotherapie, werden vergeleken.^[60] Bij een mediane follow-up van 22,0 maanden was de mediane PFS 18,5 maanden voor lazertinib versus 16,6 maanden voor osimertinib (HR 0,98; 95% BI 0,79-1,22; p=0,86). De PFS-resultaten waren ook vergelijkbaar tussen de behandelarmen binnen vooraf gedefinieerde subgroepen. De mediane OS was in beide armen nog niet bereikt (HR 1,00; 95% BI 0,73-1,38), zie Figuur 6. Ook het veiligheidsprofiel was grotendeels vergelijkbaar, met voornamelijk graad 1 tot 2 bijwerkingen en vergelijkbare percentages SAE's en stakers vanwege bijwerkingen. Wel werden enkele verschillen gezien in het type bijwerkingen: rash, VTE en lever- en neuromusculaire toxiciteit kwamen vaker voor bij lazertinib, terwijl diarree en cardiale toxiciteit vaker werden gezien bij osimertinib. Omdat deze vergelijking exploratief was en niet was gepowered om verschillen tussen lazertinib en osimertinib aan te tonen of uit te sluiten, kunnen uit deze resultaten geen definitieve conclusies worden getrokken over therapeutische gelijkwaardigheid. Naar aanleiding van het artikel van Lee et al. (2025) zijn twee *letters to the editor* gepubliceerd,^[61, 62] waarin werd benadrukt dat bovenstaande resultaten voorzichtig moeten worden geïnterpreteerd. De vergelijking tussen lazertinib en osimertinib was exploratief en niet opgezet als non-inferioriteitsstudie, waardoor het uitblijven van een statistisch significant verschil niet kan worden gezien als bewijs voor therapeutische gelijkwaardigheid. Daarnaast werd gewezen op mogelijke klinisch relevante verschillen in het veiligheidsprofiel, waaronder de hogere incidentie van VTE met lazertinib en de lagere incidentie van cardiale toxiciteit ten opzichte van osimertinib. Ook werd het ontbreken van specifieke CZS-uitkomsten als beperking genoemd. Op basis van de analyse van Lee et al. (2025) lijkt er geen duidelijk verschil in effectiviteit te zijn aangetoond, maar vanwege de exploratieve aard van de analyses blijft dit zeer onzeker. De registratiehouder heeft echter aangegeven niet te verwachten lazertinib

monotherapie te registreren voor inzet bij NSCLC.



Figuur 6. Algehele overleving in de MARIPOSA-studie (lazertinib-monotherapie vs. osimertinib-monotherapie) ten tijde van de finale PFS-analyse (mediane follow-up 22,0 maanden).^[36]

3.4 Ongunstige effecten

De bijwerkingenprofielen van amivantamab in combinatie met lazertinib en osimertinib in combinatie met chemotherapie zijn beperkt vergelijkbaar. Verder zijn er enkele verschillen in het optreden van ernstige ongunstige effecten en het aantal stakers wegens ongunstige effecten tussen amivantamab in combinatie met lazertinib en osimertinib in combinatie met chemotherapie. Een overzicht van de resultaten voor de relevante uitkomstmaten van de gunstige effecten staat in Tabel 5.

Bijwerkingenprofiel amivantamab in combinatie met lazertinib

Over het geheel genomen is het veiligheidsprofiel van amivantamab in SC formulering in lijn met die van de IV formulering. Daarbij wordt met de SC toediening een lagere incidentie van infusie gerelateerde reacties (IRR's) en veneuze trombo-embolische (VTE) events waargenomen dan met de IV toediening. Wanneer amivantamab wordt gecombineerd met lazertinib, zijn klinisch relevante verschillen zichtbaar tussen beide toedieningsvormen, met name voor IRR's (63% bij IV toediening versus 14% bij SC toediening) en voor VTE-events (37% versus 11%, respectievelijk).^[1]

De veiligheidsgegevens van amivantamab (IV of SC formulering) in combinatie met lazertinib zijn gebaseerd op 752 patiënten met lokaal gevorderde of gemetastaseerde NSCLC. Dit betrof 421 patiënten uit MARIPOSA, 125 patiënten uit cohort 1 en 6 van PALOMA-2 (een ondersteunende fase 2-studie naar SC-amivantamab zonder directe vergelijking met IV-amivantamab) en 206 patiënten uit de SC-arm van PALOMA-3. De meest voorkomende bijwerkingen waren: rash (87%), nageltoxiciteit (67%), hypoalbuminemie (48%), hepatotoxiciteit (43%), stomatitis (43%), oedeem (42%), vermoeidheid (35%), paresthesie (29%), constipatie (26%), diarree (26%), droge huid (25%), verminderde eetlust (24%), nausea (24%) en pruritus (23%).^[1]

Bijwerkingenprofiel osimertinib in combinatie met chemotherapie

Samengevoegde gegevens van 1.813 patiënten met EGFR-mutatiepositieve NSCLC impliceren dat osimertinib de volgende frequente bijwerkingen ($\geq 1/10$) met een causaal verband met het geneesmiddel geeft: diarree (47%), huiduitslag (46%), paronychia (34%), droge huid (32%), stomatitis (24%), verminderde eetlust (19%), pruritus (17%), en afwijkende labwaarden (leukocyten [65%], lymfocyten [64%], bloedplaatjes [53%], neutrofielen [36%] verlaagd).^[44]

De voornaamste bijwerkingen van chemotherapie (pemetrexed, cisplatine en carboplatine) die frequent zijn gemeld ($\geq 1/10$) zijn: infecties en parasitaire aandoeningen (infectie, faryngitis), bloed- en lymfestelselaandoeningen (neutropenie, leukopenie, verlaagd hemoglobine, trombocytopenie, anemie), voedings- en stofwisselingsstoornissen (hyperuricaemia), ooraandoeningen (gehoorstoornis), maagdarmsstelselaandoeningen (stomatitis, anorexie, braken, diarree, misselijkheid, buikpijn), huid- en onderhuidaandoeningen (uitslag, huidschilfering), nier- en urinewegaandoeningen (verlaagde creatinineklaring, nierfalen, nefrotoxiciteit, hyperuricemie), vermoeidheid, asthenie, koorts en afwijkende labwaarden (afwijkende nier- en leverfunctietesten, verhoogd ureum en leverenzymen, verlaagde waarden van natrium, kalium, calcium en magnesium in het bloed).^[45-47]

Samenvattend zijn amivantamab in combinatie met lazertinib en osimertinib in combinatie met chemotherapie beperkt vergelijkbaar wat betreft ongunstige effecten. Beide behandelingen hebben een hoge bijwerkingenlast, maar met een duidelijk verschillend profiel. Amivantamab in combinatie met lazertinib veroorzaakt vooral doelgerichte toxiciteit (huid- en nagelaandoeningen, infusiereacties) en heeft een opvallend verhoogd risico op veneuze trombo-embolieën. Osimertinib in combinatie met chemotherapie leidt met name tot systemische (bijv. maagdarmkanaal) en hematologische toxiciteit en orgaanschade passend bij chemotherapie.

Incidentie ernstige ongunstige effecten

MARIPOSA

In de MARIPOSA-studie bestond de *safety population* uit 421 patiënten in de amivantamab-lazertinib arm en 428 patiënten in de osimertinib arm. Ten tijde van de finale (OS) analyse hadden in de amivantamab-lazertinib arm 233/421 patiënten (55,3%) serious adverse events (SAE's) gekregen, versus 177/428 patiënten (41,4%) in de osimertinib-monotherapie arm (**Fout! Verwijzingsbron niet gevonden.**).^[37] Het Zorginstituut heeft hiervoor een relatief risico (RR) van 1,67 berekend (95% BI 1,33-2,11).

FLAURA2

In de FLAURA2-studie waren 551 patiënten geïnccludeerd in de *safety analysis set* (276 in de osimertinib-chemotherapie arm en 275 in de osimertinib arm). Ten tijde van de finale OS-analyse hadden in de osimertinib-chemotherapie arm 126/276 patiënten (45,7%) serious adverse events (SAE's) gekregen, vergeleken met 75/275 patiënten (27,3%) in de osimertinib-monotherapie arm.^[39] Het Zorginstituut heeft hiervoor een RR van 1,34 berekend (95% BI 1,16-1,54).

MARIPOSA vs. FLAURA2

Voor zowel MARIPOSA als FLAURA2 geldt dat de combinatiebehandeling resulteert in meer SAE's (resp. 55,4% vs. 45,7%) dan osimertinib monotherapie (resp. 41,4% vs. 27,3%). De puntschatters zijn voor beiden klinisch relevant, echter ligt voor osimertinib in combinatie met chemotherapie het gehele betrouwbaarheidsinterval boven de 1,25, terwijl voor amivantamab in combinatie met lazertinib de ondergrens van het betrouwbaarheidsinterval de 1,25 doorkruist. Wat betreft SAE's lijken amivantamab in combinatie met lazertinib en osimertinib in combinatie met chemotherapie dus redelijk vergelijkbaar. Opmerkelijk is dat er in de controlearm van MARIPOSA duidelijk meer SAE's waren dan in de controlearm van FLAURA2 (41,4% vs. 27,3%), ondanks dat dit beide osimertinib monotherapie betrof en de patiëntkarakteristieken goed overeenkomen. Ook de follow-upduur en mediane behandelduur waren vergelijkbaar. Een mogelijke verklaring is het verschil in studieopzet; frequentere beeldvormende evaluaties van de tumor en CZS/hersenen in MARIPOSA leidden mogelijk tot een hogere detectiekans van ongunstige effecten in deze studie.

Er zijn geen aanwijzingen voor relevante verschillen tussen amivantamab in combinatie met lazertinib en osimertinib in combinatie met chemotherapie op de incidentie ernstige ongunstige effecten.

Percentage stakers als gevolg van ongunstige effecten

MARIPOSA

Gepubliceerde data van stakers tijdens de MARIPOSA-studie zijn alleen beschikbaar voor de primaire analyse met een mediane follow-up van 22,0 maanden; data over stakers ten tijde van de finale OS-analyse met een mediane follow-up van 37,8 maanden zijn niet gepubliceerd, maar staan wel gerapporteerd in het CSR. Ten tijde van deze analyse waren in de amivantamab in combinatie met lazertinib arm 178/421 patiënten (42,3%) gestopt met (minstens één component van) de behandeling als gevolg van ongunstige effecten. Hiervan waren 176 patiënten (41,8%) gestopt met amivantamab en 94 patiënten (22,3%) met lazertinib. In de osimertinib arm waren op dat moment 70/428 patiënten (16,4%) gestopt als gevolg van ongunstige effecten (**Fout! Verwijzingsbron niet gevonden.**)^[36] Het Zorginstituut heeft hiervoor een RR van 2,59 berekend (95% BI 2,03-3,29).

FLAURA2

In de FLAURA2-studie waren in de osimertinib-chemotherapie arm ten tijde van de finale OS-analyse (mediane follow-up 42,6 maanden in de osimertinib-chemotherapie arm en 35,7 maanden in de osimertinib arm) 150/276 patiënten (54,3%) gestopt met de behandeling van minstens één van de componenten uit de combinatietherapie als gevolg van ongunstige effecten. Hiervan waren 34 patiënten (12,3%) gestopt met osimertinib, 46 patiënten (16,7%) met cisplatine/ carboplatine, en 137 patiënten (49,6%) met de onderhoudsbehandeling pemetrexed. In de osimertinib-monotherapie arm waren 20/275 patiënten (7,3%) gestopt met de behandeling met osimertinib als gevolg van ongunstige effecten.^[39] Het Zorginstituut heeft hiervoor een RR van 7,47 berekend (95% BI 4,83-11,55).

MARIPOSA vs. FLAURA2

Voor zowel MARIPOSA als FLAURA2 geldt dat de combinatiebehandeling resulteert in meer stakers (resp. 42,3% vs. 54,3%) dan osimertinib monotherapie (resp. 16,4% vs. 7,3%). De puntschatters zijn voor beiden klinisch relevant en beide betrouwbaarheidsintervallen liggen geheel boven de 1,25. Een kanttekening hierbij is dat het bij osimertinib in combinatie met chemotherapie gaat om drie behandelcomponenten, waarbij patiënten met name de onderhoudsbehandeling met pemetrexed staakte. Ook hierbij geldt dat er in de controlearm van MARIPOSA meer stakers waren dan in de controlearm van FLAURA2 (13,6% vs. 7,3%).

Er zijn geen aanwijzingen voor relevante verschillen tussen amivantamab in combinatie met lazertinib en osimertinib in combinatie met chemotherapie op het percentage stakers als gevolg van ongunstige effecten.

Tabel 2. Ongunstige effecten van amivantamab in combinatie met lazertinib vergeleken met osimertinib in combinatie met chemotherapie bij patiënten met gevorderde NSCLC met EGFR exon 19-deleties of exon 21-(L858R)-substitutiemutaties.

	MARIPOSA		FLAURA2	
	Amivantamab-lazertinib (n = 421)	Osimertinib (n = 428)	Osimertinib-chemotherapie (n=276)	Osimertinib (n = 275)
SAE's (Serious Adverse Events)	233/421 (55,3%) ^a RR 1,34 (1,16-1,54)	177/428 (41,4%) ^a	126/276 (45,7%) ^b RR 1,67 (1,33-2,11)	75/275 (27,3%) ^b
Stakers als gevolg van ongunstige effecten ^c	178/421 (42,3%) ^a RR 2,59 (2,03-3,29)	70/428 (16,4%) ^a	150/276 (54,3%) ^b RR 7,47 (4,83-11,55)	20/275 (7,3%) ^b

- a. Finale OS analyse MARIPOSA (mediane follow-up 37,8 maanden)
- b. Finale OS-analyse FLAURA2 (mediane follow-up 42,6 maanden in de osimertinib-chemotherapie arm en 35,7 maanden in de osimertinib-monotherapie arm)
- c. Betreft het stoppen van (minstens) één van de behandelcomponenten

3.4.1 Overige overwegingen

Interventiegerelateerde ongunstige effecten en stakers

In de MARIPOSA-studie hadden ten tijde van de primaire PFS-analyse met een mediane follow-up van 22,0 maanden in de amivantamab-lazertinib arm 97/421 patiënten (23,0%) SAEs waarvan werd verwacht dat deze causaal verband hielden met (een van de componenten uit) de studiebehandeling, versus 24/428 patiënten (5,6%) in de osimertinib-monotherapie arm. In de FLAURA2-studie hadden ten tijde van de finale OS-analyse (*data cut-off* 12 juni 2025) in de osimertinib-chemotherapie arm 56/276 patiënten (20,3%) SAEs waarvan werd verwacht dat deze causaal verband hielden met (een van de componenten uit) de studiebehandeling, versus 18/275 patiënten (6,5%) in de osimertinib-monotherapie arm.^[39, 43] Deze aantallen zijn grotendeels vergelijkbaar.

Preventieve zorg tegen dermatologische bijwerkingen

De COCOON-studie onderzocht of preventieve dermatologische zorg huidbijwerkingen van amivantamab in combinatie met lazertinib kan verminderen.^[54] In deze gerandomiseerde fase II studie werd preventieve dermatologische zorg vergeleken met reactieve standaardzorg bij patiënten die werden behandeld met amivantamab in combinatie met lazertinib. De preventieve aanpak bestond onder andere uit doxycycline of minocycline, topisch clindamycine op de hoofdhuid, chloorhexidine op vinger- en teennagels, een ceramide-bevattende moisturizer en algemene huidadviezen. Hierdoor kwamen matige tot ernstige dermatologische bijwerkingen minder vaak voor, vooral huidklachten in het gezicht, op het lichaam en op de hoofdhuid. Het optreden van nagelriemontsteking werd echter niet verminderd. De werkzaamheid leek niet nadelig beïnvloed, dus deze aanpak is opgenomen in de SmPC als aanbevolen maatregel ter vermindering van huid- en nageltoxiciteit.^[1]

Maatregelen tegen infusie gerelateerde reacties

Daarnaast onderzocht de fase II SKIPPirr-studie of aanvullende premedicatie IRR's bij IV-amivantamab kon verminderen.^[55] Hieruit bleek dat orale dexamethason rondom de eerste infusie het optreden van IRR's binnen 24 uur duidelijk verminderde ten opzichte van een historisch cohort (22,5% versus circa 67%), zonder aanwijzingen voor verlies van anti-tumoreffectiviteit. Deze aanpak is dus ook opgenomen in de SmPC, waarin wordt aanbevolen om in de twee dagen voorafgaand aan de eerste infusie tweemaal daags 8 mg oraal dexamethason te geven. Tegelijkertijd laat PALOMA-3 zien dat SC-toediening van amivantamab op zichzelf al gepaard gaat met aanzienlijk minder IRR's dan IV-toediening (13% versus 66%), bij vergelijkbare blootstelling en werkzaamheid.

Toxiciteit combinatiestrategieën bij NSCLC

De beroepsgroep heeft aangegeven dat de toxiciteit van de combinatiebehandelingen naar verwachting als goed beheersbaar wordt beschouwd. Wel wordt opgemerkt dat er jarenlange ervaring met osimertinib is opgedaan in de Nederlandse praktijk, in tegenstelling tot het gebrek aan ervaring met inzet van amivantamab-lazertinib. De implementatie van deze behandeling zal daarom naar verwachting van de beroepsgroep gepaard gaan met een leercurve, waarbij behandelcentra ervaring moeten opdoen met het voorkomen, herkennen en behandelen van de specifieke bijwerkingen. Met adequate ondersteuning en toenemende klinische ervaring lijkt deze behandeling echter goed inpasbaar binnen de Nederlandse praktijk.

Daarnaast heeft de beroepsgroep aangegeven dat er sinds de publicatie van de MARIPOSA-studie belangrijke stappen zijn gezet om deze toxiciteit te beperken. Onderzoek (o.a. COCOON en SKIPPirr) heeft aangetoond dat onder meer subcutane toediening van amivantamab, profylactische antistolling en preventieve huid beschermende maatregelen kunnen leiden tot een substantiële afname van de frequentie en ernst van bijwerkingen (zie ook p. 33). Hoewel deze

toxiciteit klinisch relevant blijft, lijken de bijwerkingen met de huidige ondersteunende maatregelen steeds beter voorspelbaar en beheersbaar.

Ook de patiëntenorganisatie benadrukt dat alle drie de behandelingsopties hun eigen voor- en nadelen hebben en dat een individuele afweging per patiënt nodig is. Hierbij is gezamenlijke besluitvorming essentieel, waarbij naast effectiviteit ook de impact op kwaliteit van leven en persoonlijke voorkeuren zwaar meewegen. Met name neuropathie, een vaak voorkomende bijwerking (1-10%) van chemotherapie, kan impact hebben op de kwaliteit van leven van een patiënt. Dit zou daarom een reden kunnen zijn om juist een voorkeur te hebben voor amivantamab in combinatie met lazertinib.

3.5 Ervaring

De ervaring met amivantamab in combinatie met lazertinib versus osimertinib in combinatie met pemetrexed en platinumbevattende chemotherapie is weergegeven in Tabel 6.

Osimertinib is voor het eerst geregistreerd in 2016. De ervaring met pemetrexed, cisplatine en carboplatine is ruim (>10 jaar op de markt), echter is de combinatie met osimertinib pas in 2024 geregistreerd. Op 21 januari 2025 heeft de Europese Commissie een handelsvergunning verleend voor amivantamab in combinatie met lazertinib als eerstelijnsbehandeling voor volwassen patiënten met gevorderde of gemetastaseerde NSCLC met EGFR exon 19-deleties of exon 21-(L858R)-substitutiemutaties. Amivantamab is hiernaast nog voor drie andere NSCLC indicaties geregistreerd, echter wordt momenteel geen enkele hiervan vergoed. Wel werd amivantamab van 2023-2026 beschikbaar gesteld via het DAP.^[4]

Tabel 3. Ervaring met amivantamab in combinatie met lazertinib vergeleken met osimertinib in combinatie met pemetrexed en platinumbevattende chemotherapie

	<i>Amivantamab in combinatie met lazertinib</i>	<i>Osimertinib in combinatie met pemetrexed en platinumbevattende chemotherapie</i>
<i>beperkt: < 3 jaar op de markt of < 100.000 voorschriften (niet-chronische indicatie)/20.000 patiëntjaren (chronische medicatie)</i>	X (amivantamab, lazertinib)	
<i>voldoende: ≥ 3 jaar op de markt, en > 100.000 voorschriften/20.000 patiëntjaren</i>		X (osimertinib)
<i>ruim: > 10 jaar op de markt</i>		X (pemetrexed, cisplatine, carboplatine)

3.6 Toepasbaarheid

Uitgebreide informatie over de toepasbaarheid is te vinden in de SmPCs.^[1, 2, 44-47] De geneesmiddelen zijn grofweg even breed toepasbaar. Er zijn geen relevante verschillen in contra-indicaties, interacties en het gebruik bij specifieke patiëntpopulaties. Er zijn enkele verschillen in waarschuwingen en voorzorgsmaatregelen. Amivantamab-lazertinib geeft een hoger risico op VTE en infusiereacties, waardoor preventieve maatregelen nodig zijn. Osimertinib brengt daarentegen vooral extra risico's voor het hart met zich mee, zoals hartritmestoornissen, een verminderde hartfunctie en in zeldzame gevallen ernstige stoornissen van het beenmerg. Pemetrexed vereist vaste suppletie met foliumzuur en vitamine B12 en regelmatige controle van de nierfunctie en het bloedbeeld. Cisplatine kan leiden tot nierschade en gehoorproblemen en vraagt daarom intensieve vochttoediening, goede ondersteuning tegen misselijkheid en controle van zouten in het bloed. Carboplatine veroorzaakt vooral een daling van het aantal bloedplaatjes, waardoor frequente controle van het bloedbeeld noodzakelijk is.

Er lijkt echter niet zozeer sprake te zijn van een gunstiger toepasbaarheidsprofiel voor één van beide combinatiebehandelingen. Het gaat eerder om verschillende profielen, waarbij patiëntvoorkeuren en individuele patiëntkenmerken een rol zullen spelen.

3.7 Gebruiksgemak

Het gebruiksgemak van amivantamab-lazertinib en osimertinib in combinatie met chemotherapie is weergegeven in Tabel 4. Amivantamab, zowel IV als SC, vereist gedurende de hele behandeling toediening via infuus of injectie door een zorgverlener. Vooral bij IV amivantamab is de startfase intensief, met frequente toedieningen en observatie vanwege infusie gerelateerde reacties. Bij SC amivantamab is de toedientijd korter, maar blijven ziekenhuisbezoeken nodig.

Bij osimertinib in combinatie met chemotherapie is de belasting vooral geconcentreerd in de chemotherapiefase. De platinum component wordt doorgaans slechts gedurende een beperkt aantal kuren gegeven, waarna osimertinib als dagelijkse orale behandeling wordt voortgezet. Afhankelijk van pemetrexed-onderhoud kunnen ziekenhuisbezoeken blijven bestaan, maar de structurele belasting is minder groot dan bij amivantamab.

Tabel 4. Gebruiksgemak van amivantamab in combinatie met lazertinib vergeleken met osimertinib in combinatie met pemetrexed en platinumbevattende chemotherapie

	<i>Amivantamab in combinatie met lazertinib</i>	<i>Osimertinib in combinatie met pemetrexed en platinumbevattende chemotherapie</i>
Toedieningswijze	– Lazertinib: oraal, tabletten – Amivantamab: IV of SC	– Osimertinib: oraal, tabletten – Pemetrexed: IV – Cisplatine/carboplatine: IV
Toedieningsfrequentie	– Lazertinib: eenmaal daags – Amivantamab IV – Week 1: gesplitste toediening over dag 1 en dag 2 (vanwege infusiereacties) – Week 2-4: wekelijks – Na week 5: elke 2 weken – Amivantamab SC – Wekelijks gedurende de eerste 4 weken (geen gesplitste toediening) – Daarna elke 2 weken²	– Osimertinib: eenmaal daags – Pemetrexed: toegediend op dag 1 van een 21-daagse cyclus – Cisplatine/carboplatine: toegediend op dag 1 van een 21-daagse cyclus (max. 4 cycli)

² In mei 2025 heeft de registratiehouder een EMA-aanvraag ingediend om de marketingautorisatie voor amivantamab uit te breiden met een aanvullend SC toedieningsschema van om de vier weken (Q4W) voor de te beoordelen indicatie. Op 23 februari 2026 is het Q4W toedieningsschema goedgekeurd door de Europese Commissie.^[5]
DEFINITIEF | JULI 2026 | Farmacotherapeutisch rapport amivantamab (Rybrevant®) in combinatie met lazertinib (Lazcluze®) voor de eerstelijnsbehandeling van gevorderde NSCLC met EGFR exon 19-deleties of exon 21-(L858R)-substitutiemutaties 2025025676

4 Eindbeoordeling

4.1 Bespreking relevante aspecten

4.1.1 *Geregistreerde indicatie, plaatsbepaling en claim van registratiehouder*

Amivantamab in combinatie met lazertinib is geïndiceerd voor de eerstelijnsbehandeling van volwassen patiënten met gevorderde NSCLC bij wie de tumoren EGFR exon 19-deleties of exon 21-(L858R)-substitutiemutaties vertonen. Het gaat hierbij om stadium IIIb en IIIc (lokaal gevorderd) en stadium IV (gemetastaseerd) NSCLC dat niet curatief te behandelen is (incurabel). Ten tijde van de indiening van het farmacotherapeutisch dossier door de registratiehouder gold osimertinib monotherapie volgens de geldende Nederlandse richtlijn (NVALT) als standaardbehandeling voor deze indicatie. De registratiehouder claimt dat de combinatiebehandeling een meerwaarde heeft ten opzichte van osimertinib monotherapie. Echter, in april 2026 heeft het Zorginstituut Nederland vastgesteld dat de combinatie van osimertinib met pemetrexed en platinumbevattende chemotherapie bij deze indicatie voldoet aan het wettelijk criterium '*stand van de wetenschap en praktijk*' en bovendien een therapeutische meerwaarde biedt ten opzichte van osimertinib monotherapie.^[25] Het Zorginstituut beschouwt osimertinib in combinatie met chemotherapie nu daarom als eerstekeus behandeling waarmee nieuwe behandelingen voor deze indicatie vergeleken dienen te worden conform het beoordelingskader SWP 2023.^[27] Om die reden wordt de waarde van amivantamab in combinatie met lazertinib in dit rapport door het Zorginstituut getoetst ten opzichte van osimertinib in combinatie met chemotherapie.

4.1.2 *Werkingsmechanisme*

Amivantamab is een *first-in-class* bispecifiek antilichaam dat bindt aan twee receptoren op het oppervlak van tumorcellen: EGFR en MET. Lazertinib is, net als osimertinib, een derde-generatie EGFR-TKI. In tegenstelling tot amivantamab, dat extracellulair aangrijpt, werken lazertinib en osimertinib allebei intracellulair door de EGFR-signaalroute in de tumorcel te remmen. De combinatie van amivantamab en lazertinib grijpt daarmee zowel extracellulair als intracellulair aan op EGFR-gedreven tumorgroei. De combinatie van osimertinib met chemotherapie richt zich eveneens op EGFR-gemuteerde tumorcellen, maar heeft door de toevoeging van chemotherapie daarnaast een bredere cytotoxische werking en remt vooral snel delende cellen. De twee combinatiebehandelingen verschillen dus in hun werkingsmechanisme.

4.1.3 *Effectiviteitsargumenten*

Er is geen direct vergelijkende studie beschikbaar tussen amivantamab in combinatie met lazertinib en osimertinib in combinatie met chemotherapie. Beide behandelregimes zijn onderzocht ten opzichte van osimertinib monotherapie, dat ten tijde van het opzetten van de studies de relevante standaardbehandeling was. Daarom is een naïeve indirecte vergelijking met een gemeenschappelijke comparator uitgevoerd aan de hand van de resultaten van de registratiestudies van beide middelen: MARIPOSA en FLAURA2. De studies zijn wat betreft studieopzet en patiëntkarakteristieken, waaronder belangrijke (prognostische) factoren zoals leeftijd, geslacht, etniciteit, functionele- en ziekte status, EGFR-mutatieverdeling en aanwezigheid van metastasen, zeer vergelijkbaar. Ook is de mediane follow-upduur vergelijkbaar. Dit vergroot het vertrouwen in de naïeve indirecte vergelijking. Tevens zijn deze patiëntpopulaties representatief voor de Nederlandse populatie. Wel zijn er enkele verschillen in de frequentie en aard van follow-upbeoordelingen, waarbij in MARIPOSA vaker en intensiever werd gemonitord.

Gunstige effecten

Uit de resultaten van MARIPOSA en FLAURA2 blijkt dat de effecten op OS bij de finale analyses zeer vergelijkbaar zijn wat betreft de puntschatter, betrouwbaarheidsintervallen, en het effect in de staart van de Kaplan-Meier curve. Voor beide behandelcombinaties geldt dat er sprake lijkt te zijn van een vergelijkbaar en klinisch relevant effect op OS ten opzichte van osimertinib monotherapie. In meerdere NMA's wordt daarnaast geconcludeerd dat er geen statistisch significante verschillen in OS lijken te zijn tussen amivantamab in combinatie met lazertinib en

osimertinib in combinatie met chemotherapie. Wat betreft kwaliteit van leven lijken amivantamab in combinatie met lazertinib en osimertinib in combinatie met chemotherapie ook vergelijkbaar. In zowel MARIPOSA als FLAURA2 bleven de veranderingen in de GHS/QoL score van de EORTC QLQ-C30 onder de 10 punten ten opzichte van baseline en ten opzichte van osimertinib monotherapie, wat hierdoor niet als een klinisch relevant verschil wordt beschouwd.

Ongunstige effecten

Beide combinatiebehandelingen zorgen voor meer ernstige ongunstige effecten en stakers ten opzichte van osimertinib monotherapie. Bij de finale OS-analyses van de MARIPOSA- en FLAURA2-studies waren de incidentie SAE's en stakers ten gevolge van ongunstige effecten vergelijkbaar. Wel verschillen de combinatiebehandelingen in het type bijwerkingen. Amivantamab in combinatie met lazertinib veroorzaakt vooral doelgerichte toxiciteit (huid- en nagelaandoeningen, infusiereacties) en heeft een opvallend verhoogd risico op veneuze trombo-embolieën. Er worden diverse maatregelen aanbevolen om dergelijke bijwerkingen te voorkomen, zoals het voorafgaand gebruiken van dexamethason om infusiereacties te voorkomen, en profylactische therapie (bijv. doxycycline) om dermatologische bijwerkingen te voorkomen. Osimertinib in combinatie met chemotherapie leidt met name tot systemische (bijv. maagdarmkanaal) en hematologische toxiciteit en orgaanschade passend bij chemotherapie. De beroepsgroep heeft aangegeven ruime ervaring te hebben met zowel chemotherapie als osimertinib, terwijl het toxiciteitsprofiel van amivantamab-lazertinib relatief nieuw is. De verwachting is echter dat amivantamab-lazertinib, met adequate ondersteuning en toenemende klinische ervaring, goed inpasbaar is binnen de Nederlandse praktijk.

Er lijkt dus niet zozeer sprake te zijn van een gunstiger bijwerkingenprofiel voor één van beide combinatiebehandelingen. Het gaat eerder om verschillende profielen, waarbij ook patiëntvoorkeuren een rol zullen spelen. Ditzelfde geldt voor de toepasbaarheid en het gebruiksgemak van beide combinatiebehandelingen.

Plaatsbepaling amivantamab-lazertinib

Al met al zijn amivantamab in combinatie met lazertinib en osimertinib in combinatie met chemotherapie vergelijkbare combinatiebehandelingen wat betreft effectiviteit. Hiermee staan zij, samen met osimertinib monotherapie, in principe op dezelfde plaats in de behandeling van NSCLC met EGFR exon 19-deleties of exon 21-(L858R)-substitutiemutaties, namelijk als eerstelijnsbehandeling. De drie behandelingen hebben dezelfde geregistreerde indicatie en er is nog geen eenduidige plaatsbepaling opgenomen in de richtlijn. Het Zorginstituut heeft in april 2026 vastgesteld dat osimertinib in combinatie met chemotherapie een therapeutische meerwaarde heeft ten opzichte van osimertinib monotherapie.^[25] Hierbij werd wel benadrukt dat er per patiënt afgewogen moet worden of een combinatietherapie passend is, aangezien patiënten fit genoeg moeten zijn om dit te verdragen. Ditzelfde zal ook gelden voor de combinatie amivantamab en lazertinib ten opzichte van osimertinib monotherapie. De beroepsgroep verwacht dan ook dat, ondanks dat bij vrijwel alle subgroepen voordeel lijkt te bestaan van een combinatiebehandeling, bij een aanzienlijk deel van de patiënten toch voor monotherapie zal worden gekozen, met name vanwege belasting en toxiciteit.

Wat betreft de keuze tussen de twee combinatiebehandelingen heeft de beroepsgroep aangegeven dat er op basis van de OS-data van MARIPOSA en FLAURA2 geen specifieke subgroepen lijken te zijn die meer baat hebben bij een van de twee combinatiebehandelingen. De verwachting is dat de keuze voor een specifiek behandelingschema in de praktijk zal afhangen van patiëntkarakteristieken, patiëntvoorkeur en van de ervaring van het behandelteam met het managen van de bijbehorende toxiciteit. De patiëntenorganisatie benadrukt daarom het belang van samen beslissen.

4.1.4 Afweging relevante aspecten

Samenvattend suggereert de naïeve indirecte vergelijking tussen amivantamab in combinatie met lazertinib en osimertinib in combinatie met chemotherapie dat er geen relevante verschillen bestaan tussen beide combinatiebehandelingen wat betreft het effect op overleving en kwaliteit van leven. Ook wat betreft ongunstige effecten zijn er geen relevante verschillen tussen beide

combinatiebehandelingen in het optreden van ernstige ongunstige effecten en de incidentie van stakers. De combinatiebehandelingen hebben wel een verschillend bijwerkingenprofiel. Wanneer een patiënt fit genoeg is, dient een combinatiebehandeling overwogen te worden. De keuze tussen amivantamab in combinatie met lazertinib en osimertinib in combinatie met chemotherapie moet op individuele basis plaatsvinden. Individuele patiëntvoorkeuren ten aanzien van de toedieningsvorm en de aard van de bijwerkingen kunnen hierin een rol spelen.

4.2 Eindconclusie

Amivantamab in combinatie met lazertinib voldoet wel aan de stand van de wetenschap en praktijk bij de eerstelijnsbehandeling van volwassen patiënten met gevorderde NSCLC bij wie de tumoren EGFR exon 19-deleties of exon 21-(L858R)-substitutiemutaties vertonen. Het Zorginstituut concludeert op basis van de data dat de combinatiebehandeling een gelijke waarde heeft ten opzichte van osimertinib in combinatie met pemetrexed en platinumbevattende chemotherapie.

5 Farmacotherapeutisch Kompas

5.1 Oud advies

Zie voor het advies van de commissie BOM [nvmo.org](https://www.nvmo.org) (onder amivantamab).

5.2 Nieuw advies

Overweeg de combinatie van amivantamab en lazertinib als eerstelijnsbehandeling bij volwassenen met gevorderde niet-kleincellige longkanker (NSCLC), met tumoren met epidermale groeifactorreceptor (EGFR) exon-19-deleties of exon-21 (L858R)-substitutiemutaties, met name bij fitte patiënten. Zowel amivantamab in combinatie met lazertinib als osimertinib in combinatie met pemetrexed en platineumbestrijvende chemotherapie zorgen voor een verlenging van de overleving en een verbetering van de kwaliteit van leven ten opzichte van osimertinib monotherapie. Wel zijn er verschillen in het bijwerkingenprofiel en toedieningsvorm van beide combinatiebehandelingen. Maak de keuze op individuele basis.

Bijlage 1: Zoekstrategie

Zoekstrategie literatuur

De literatuursearch is doorgevoerd in PubMed en de Cochrane Library op 21 april 2026 met de volgende zoektermen:

1. Amivantamab AND lazertinib AND ("egfr mutation" OR "egfr-mutated" OR "egfr-mutant") AND ("non-small cell lung cancer" OR "non-small cell lung carcinoma" OR nsclc) AND (advanced OR metastatic)
 - a. Filters: Clinical Trial, Meta-Analysis, Randomized Controlled Trial
2. osimertinib AND ((carboplatin AND pemetrexed) OR (cisplatin AND pemetrexed)) AND ("egfr mutation" OR "egfr-mutated" OR "egfr-mutant") AND ("non-small cell lung cancer" OR "non-small cell lung carcinoma" OR nsclc) AND (advanced OR metastatic)
 - a. Filters: Clinical trial, 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
MARIPOSA Cho, 2024 ^[36] Yang, 2025 ^[37]	Internationale, multicenter, deels open-label, gerandomiseerde fase III- studie. Primaire analyse op PFS, mediane follow-upduur 22.0 maanden. Finale OS-analyse met mediane follow-up duur van 37.8 maanden (range 0,0–48,1 maanden)	n=1074, waarvan n=429 amivantamab-lazertinib IV (open label), n=429 osimertinib oraal (geblindeerd), n=216 lazertinib oraal (geblindeerd).	Patiënten ≥ 18 jaar (ECOG PS 0-1) met lokaal gevorderd of gemetastaseerd adenocarcinoom en de aanwezigheid van een lokaal aangetoonde EGFR exon 19-deleties of exon 21-(L858R)-substitutiemutaties. Eerdere systeemtherapie voor gemetastaseerde ziekte was niet toegestaan.	Combinatiebehandeling van amivantamab + lazertinib versus osimertinib. Ook lazertinib monotherapie is toegevoegd in de studie als “ <i>component contribution arm</i> ”, om te beoordelen wat de toegevoegde waarde is van amivantamab bovenop lazertinib. De studie is niet gepowerd op vergelijkingen met lazertinib en analyses met lazertinib monotherapie zijn daarom uitsluitend exploratief.	Primair: – PFS (BICR) Secundair (o.a.): – OS – ORR – DoR – TTSP – EORTC-QLQ-C30 – (Ernstige) bijwerkingen	MARIPOSA was deels open-label; amivantamab-lazertinib werd open-label toegediend, de monotherapieën met osimertinib en lazertinib werden dubbelblind gegeven. Deelnemers en behandelaren waren dus op de hoogte van de toegewezen behandeling in de eerste groep. Dit leidt tot risico op <i>performance/detection bias</i> (zie Bijlage 6).
FLAURA2 Planchard, 2023 ^[38]	Internationale, multicenter, open-label, gerandomiseerde fase III- studie Follow-up: <i>Data cut-off</i> 3 april 2023 (primaire analyse PFS): ^[38] mediane FU PFS	n=557, waarvan: Osimertinib-chemotherapie arm: n=279 Osimertinib-monotherapie arm: n=278	Patiënten ≥ 18 jaar (WHO PS 0-1) met gevorderde, pathologisch bevestigde NSCLC, met lokale of centrale bevestigde EGFR-mutatie (exon 19-deleties of exon 21-(L858R)-substitutiemutaties), die geen eerdere	Combinatiebehandeling van osimertinib (80 mg/dag) + pemetrexed (500 mg/m ²) en platinumbevattende chemotherapie* versus Osimertinib monotherapie (80 mg/dag)	Primair: - PFS1 (door onderzoeker) Secundair: - PFS1 (door BICR) - OS - KVL - Veiligheid	FLAURA2 was een open-label studie; deelnemers en onderzoekers waren op de hoogte van de toegewezen behandeling. Dit kan leiden tot <i>performance/detection bias</i> , met name bij subjectieve uitkomstmaten (zie Bijlage 6).

Jänne, 2025 ^[39]	19,5 maanden (osi-chemo) vs. 16,5 maanden (osi-mono) <i>Data cut-off</i> 8 januari 2024 (ongeplande interim analyse op verzoek FDA):^[43] mediane FU niet gerapporteerd (alle patiënten hadden de mogelijkheid voor 25 maanden follow-up) <i>Data cut-off</i> 12 juni 2025 (finale OS-analyse):^[39] mediane FU OS 42,6 maanden (osi-chemo) vs. 35,7 maanden (osi-mono)	Geïnccludeerd in de <i>safety analysis set</i> : n=551	systemische behandeling voor gevorderde ziekte hadden ontvangen.			
--------------------------------	--	--	--	--	--	--

Afkortingen: BICR=Blinded Independent Central Review; DoR=duur van respons; EGFR=epidermale groeifactorreceptor; CZS=centraal zenuwstelsel; ECOG=Eastern Cooperative Oncology Group; FU=follow-up; KvL=kwaliteit van leven; NSCLC=niet-kleincellige longkanker; ORR=Objectieve Responspercentage; OS=algehele overleving; PFS=progressievrije overleving; PS=Performance Status; TTSP=Tijd Tot Symptomatische Progressie; WHO=World Health Organization.

Bijlage 3: Overzicht geëxcludeerde studies

Eerste auteur, jaar van publicatie	Reden van exclusie
Mei et al, 2025 ^[48]	Systematische review en netwerk meta-analyse waarin verschillende eerstelijns EGFR-TKI-gebaseerde behandelregimes werden vergeleken bij patiënten met EGFR-gemuteerde gevorderde NSCLC, met aandacht voor verschillen naar klinisch-pathologische patiëntkenmerken.
Mei et al, 2025 ^[49]	Systematische review en netwerk meta-analyse waarin de werkzaamheid en veiligheid van verschillende eerstelijns EGFR-TKI-gebaseerde behandelingen werden vergeleken bij patiënten met EGFR-gemuteerde gevorderde NSCLC, met specifieke aandacht voor hersenmetastasen.
Zhang et al, 2024 ^[50]	Systematische review en netwerk meta-analyse waarin de werkzaamheid en veiligheid van verschillende TKI-gebaseerde behandelregimes werden vergeleken om de optimale behandeling te bepalen voor patiënten met EGFR-gemuteerde gevorderde NSCLC.
Liu et al, 2024 ^[51]	Systematische review en netwerk meta-analyse waarin de werkzaamheid en veiligheid van verschillende eerstelijns EGFR-TKI-monotherapieën en combinatietherapieën werden vergeleken bij patiënten met EGFR-gemuteerde gevorderde NSCLC.
Leighl et al, 2024 ^[52]	Fase III-studie (PALOMA-3) waarin bij patiënten met EGFR-gemuteerde gevorderde NSCLC na progressie op osimertinib en platinumbevattende chemotherapie werd onderzocht of SC amivantamab-lazertinib farmacokinetisch niet-inferieur is aan IV amivantamab-lazertinib.
Alexander et al, 2025 ^[53]	Analyse binnen de fase III PALOMA-3-studie waarin bij patiënten met EGFR-gemuteerde gevorderde NSCLC na progressie op osimertinib en chemotherapie de zorgbelasting, toedieningstijd en behandelervaring van SC versus IV amivantamab-lazertinib werden onderzocht.
Cho et al, 2025 ^[54]	Fase II-studie (COCOON) waarin bij patiënten met eerder onbehandelde EGFR-gemuteerde lokaal gevorderde of gemetastaseerde NSCLC werd onderzocht of dermatologisch management het optreden van graad ≥ 2 dermatologische bijwerkingen bij behandeling met amivantamab-lazertinib kan verminderen.
Spira et al, 2025 ^[55]	Fase II-studie (SKIPPirr) waarin bij patiënten met EGFR-gemuteerde gevorderde NSCLC na progressie op osimertinib en chemotherapie vier profylactische strategieën werden onderzocht om infusiegerelateerde reacties bij behandeling met amivantamab-lazertinib te verminderen.
Felip et al, 2024 ^[59]	Secundaire analyse van de MARIPOSA-studie betreffende hoogrisico biomarkers.

Bijlage 4: Overzicht gebruikte richtlijnen en standaarden

Organisatie	Datum	Titel
EMA	2024	EPAR amivantamab IV ^[40]
EMA	2025	EPAR amivantamab SC ^[41]
EMA	2024	EPAR lazertinib ^[42]
EMA	2024	EPAR osimertinib ^[43]
EMA	2025	SmPC amivantamab ^[1]
EMA	2025	SmPC lazertinib ^[2]
EMA	2025	SmPC osimertinib ^[44]
EMA	2025	SmPC pemetrexed ^[45]
EMA	2025	SmPC cisplatine ^[46]
EMA	2024	SmPC carboplatine ^[47]
Nederlandse Vereniging van Artsen voor Longziekten en Tuberculose (NVALT)	2024, 2025	Richtlijn Niet kleincellig longcarcinoom (2025) ^[20] , specifiek hoofdstuk 'Eerstelijnsbehandeling incurabel NSCLC met EGFR exon 19/21 mutaties' (2024) ^[8]
NVMO-commissie ter Beoordeling van Oncologische Middelen (BOM)	2023, 2024	PASKWIL-criteria 2023: palliatieve behandeling ^[28]

Bijlage 5: Baseline tabel

Variabele ^{3,4}	MARIPOSA Amivantamab in combinatie met lazertinib (n=429)	MARIPOSA Osimertinib monotherapie (n=429)	FLAURA2 Osimertinib i.c.m. pemetrexed en platinumbevattende chemotherapie (n=279)	FLAURA2 Osimertinib monotherapie (n=278)
Mediane leeftijd (range) – jaar	64 (25–88)	63 (28–88)	61 (26 - 83)	62 (30 - 85)
Distributie – nr (%)				
<65 jaar	235 (55)	237 (55)		
65 tot <75 jaar	143 (33)	139 (32)		
≥75 jaar	51 (12)	53 (12)		
Geslacht – no. (%)				
Vrouw	275 (64)	251 (59)	173 (62)	169 (61)
Man	154 (36)	178 (41)	106 (38)	109 (39)
Etniciteit – no. (%) ⁵				
Aziatisch	250 (58)	251 (59)	179 (64)	176 (63)
Wit	164 (38)	165 (38)	74 (27)	83 (30)
Amerikaans indiaans of Alaska Native	7 (2)	7 (2)	11 (4)	6 (2)
Zwart	4 (1)	3 (1)	2 (1)	3 (1)
Native Hawai of Pacific Islander	1 (<1)	1 (<1)		
Meerdere	1 (<1)	1 (<1)		
Onbekend	2 (<1)	1 (<1)		
Overig			13 (5)	10 (4)
Lichaamsgewicht			Niet gerapporteerd	
Mediaan (range) – kg	62.5 (32–118)	62 (35–109)		
Verdeling – no. (%)				
<80 kg	376 (88)	368 (86)		
≥80 kg	53 (12)	61 (14)		

³ Percentages tellen mogelijk niet op tot 100 als gevolg van afronding.

⁴ Patiëntkenmerken van de lazertinib monotherapiegroep zijn niet gerapporteerd, omdat in dit rapport de combinatietherapie amivantamab+lazertinib wordt vergeleken met osimertinib+chemotherapie en osimertinib monotherapie als controlegroep in beide studies is meegenomen.

⁵ Ras of etnische groep werd door de patiënt zelf gerapporteerd.

Variabele ^{3,4}	MARIPOSA Amivantamab in combinatie met lazertinib (n=429)	MARIPOSA Osimertinib monotherapie (n=429)	FLAURA2 Osimertinib i.c.m. pemetrexed en platinumbevattende chemotherapie (n=279)	FLAURA2 Osimertinib monotherapie (n=278)
ECOG/WHO performance status – no. (%) ⁶				
0	141 (33)	149 (35)	104 (37)	102 (37)
1	288 (67)	280 (65)	174 (62)	176 (63)
2			1 (< 1)	0
Voorgeschiedenis van roken – no. (%)			Niet gerapporteerd (enkel in subgroepanalyse waar percentages niet tot 100% optellen, wat impliceert dat een deel van de patiënten een onbekende of niet-gerapporteerde rookstatus had).	
Nee	299 (70)	295 (69)		
Ja	130 (30)	134 (31)		
Histologie type – no. (%)				
Adenocarcinoom	417 (97)	415 (97)	275 (99)	275 (99)
Grootcellig carcinoom	3 (1)	0		
Plaveiselcelcarcinoom	6 (1)	5 (1)		
Overig ⁷	2 (<1)	9 (2)	4 (1)	3 (1)
Niet gerapporteerd	1 (<1)	0		
Ziektestadium bij aanvang studie - no. (%)				
Lokaal gevorderd (stadium IIIb of IIIc)	14 (3)	8 (2)	14 (5)	7 (3)
Gemetastaseerd (stadium IV)	414 (97)	418 (97)	265 (95)	271 (97)
EGFR-mutatie – no. (%)				
Exon 19-deletie	257 (60)	257 (60)	169 (61)	168 (60)
Exon 21-(L858R)-substitutiemutatie	171 (40)	172 (40)	106 (38)	107 (38)
Exon 19-deletie + exon 21-(L858R)- substitutiemutatie	1 (<1)	0	3 (1)	1 (< 1)
Onbekend			1 (< 1)	2 (1)
Mediane tijd vanaf initiële diagnose tot randomisatie (range) – maanden	1.5 (0.2-207.9)	1.4 (0.3-162.8)	Niet gerapporteerd	

⁶ De Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) en World Health Organization (WHO) performance-statusschaal loopt van 0 tot 5, waarbij hogere scores wijzen op een grotere mate van functionele beperking.

⁷ Andere histologische typen omvatten adenocarcinoom met plaveiselcelcarcinoom, lepidisch adenocarcinoom, niet-kleincellig carcinoom, pleiomorf carcinoom en onbekend.

Variabele^{3,4}	MARIPOSA Amivantamab in combinatie met lazertinib (n=429)	MARIPOSA Osimertinib monotherapie (n=429)	FLAURA2 Osimertinib i.c.m. pemetrexed en platinumbevattende chemotherapie (n=279)	FLAURA2 Osimertinib monotherapie (n=278)
Mediane tijd vanaf gemetastaseerde diagnose tot randomisatie (range) – maanden	1.3 (0.2-24.1)	1.2 (0.1-11.7)	Niet gerapporteerd	
CZS/hersenmetastasen – no. (%)				
Ja	178 (41)	172 (40)	116 (42)	110 (40)
Nee	251 (59)	257 (60)	163 (58)	168 (60)
Extrathoracale metastasen – no. (%)	Niet gerapporteerd			
Ja			147 (53)	149 (54)
Nee			132 (47)	129 (46)
Lever metastasen – no. (%)				
Ja	64 (15)	72 (17)	43 (15)	66 (24)
Nee	365 (85)	357 (83)	236 (85)	212 (76)
Metastasen naar het bot en het locomotorisch systeem – no. (%)				
Ja	206 (49)	180 (43)	132 (47)	142 (51)
Nee	223 (51)	249 (47)	147 (53)	136 (49)
Mediane baseline tumor grootte (range) - mm	Niet gerapporteerd		57 (10 - 284)	57 (11 - 221)

Afkortingen: EGFR=epidermale groeifactorreceptor; CZS=centraal zenuwstelsel; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; WHO=World Health Organization.

Bijlage 6: Beoordeling risico op bias

RoB tabel voor uitkomst

- Algehele overleving (OS)

	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
MARIPOSA	+	+	+	+	+	+	+

RoB tabel voor uitkomst

- Kwaliteit van leven
- Ernstige ongunstige effecten
- Stakers wegens ongunstige effecten

	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
MARIPOSA	+	+	-	-	+	+	+

Toelichting: De MARIPOSA-studie was deels open-label. De combinatie van amivantamab en lazertinib werd open-label toegediend, terwijl de monotherapieën met osimertinib en lazertinib dubbelblind werden gegeven. Hierdoor waren de deelnemers en behandelaren op de hoogte van de toegewezen behandeling in de eerste groep. Dit leidt tot een hoog risico op *performance bias*, omdat kennis van de toegewezen behandeling het handelen van behandelaren en deelnemers kan beïnvloeden. Er is tevens een risico op *detection bias*; de mate hiervan verschilt per uitkomstmaat en is met name hoog voor subjectieve uitkomstmaten zoals patiënt gerapporteerde kwaliteit van leven en ongunstige effecten die door patiënten worden gerapporteerd. Voor meer objectieve uitkomstmaten is dit risico lager, bijvoorbeeld voor OS.

RoB tabel voor uitkomstmaten:

- Algehele overleving (OS)

	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
FLAURA2	+	+	+	+	+	+	+

RoB tabel voor uitkomstmaten:

- Kwaliteit van leven
- Ernstige ongunstige effecten
- Stakers wegens ongunstige effecten

	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
FLAURA2	+	+	-	-	+	+	+

Toelichting: FLAURA2 is een gerandomiseerde, open-label fase III studie. Deelnemers en onderzoekers waren op de hoogte van de toegewezen behandeling. Dit kan leiden tot *performance bias*. Voor *detection bias* verschilt het risico per uitkomstmaat: het risico wordt laag geschat voor OS (objectieve uitkomstmaat). Voor patiënt-gerapporteerde kwaliteit van leven uitkomstmaten is het risico op *detection bias* hoger, omdat deze niet geblindeerd kunnen worden in een open-label studie.

Literatuur

1. European Medicines Agency. SmPC Rybrevant®. 2025. Geraadpleegd op 8 mei 2026 via <https://static.janssen-emea.com/sites/default/files/Benelux/SMPC/BEN-PL-0118.pdf>.
2. European Medicines Agency. SmPC Lazcluze®. 2025. Geraadpleegd op 8 mei 2026 via <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/lazcluze>.
3. NVMO-commissie BOM. Amivantamab en chemotherapie bij EGFR-gemuteerd gemetastaseerd niet-kleincellig longcarcinoom na progressie op osimertinib. 2025. Geraadpleegd op 8 mei 2026 via <https://www.nvmo.org/bom/amivantamab-en-chemotherapie-bij-egfr-gemuteerd-gemetastaseerd-niet-kleincellig-longcarcinoom-na-progressie-op-osimertinib>.
4. Zorgverzekeraars Nederland. Standpunt inzake vergoeding via machtiging van amivantamab voor reeds bestaande patiënten met gebleken effectiviteit in om-niet programma. 2023. Geraadpleegd op 7 mei 2026 via <https://www.zn.nl/znform/amivantamab/>.
5. Johnson & Johnson. Subcutaneous RYBREVANT® ▼ (amivantamab) approved by European Commission for every-three-week and every-four-week dosing for patients with advanced EGFR-mutated non-small cell lung cancer. 2026. Geraadpleegd op 8 mei 2026 via <https://www.jnj.com/media-center/press-releases/subcutaneous-rybrevant-amivantamab-approved-by-european-commission-for-every-three-week-and-every-four-week-dosing-for-patients-with-advanced-egfr-mutated-non-small-cell-lung-cancer>.
6. UMCG. Longkanker. Geraadpleegd op 22 mei 2026 via <https://www.umcg.nl/-/longkanker-over-de-ziekte>.
7. American Cancer Society. What Is Lung Cancer? Geraadpleegd op 22 mei 2026 via <https://www.cancer.org/cancer/types/lung-cancer/about/what-is.html>.
8. Nederlandse Vereniging van Artsen voor Longziekten en Tuberculose (NVALT). Richtlijn Niet kleincellig longcarcinoom. Eerstelijnsbehandeling incurabel NSCLC met EGFR exon 19/21 mutatie. 2024. Geraadpleegd op 7 mei 2026 via https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/niet_kleincellig_longcarcinoom/systemische_behandeling_stadium_iv_nsclc/eerstelijnsbehandeling_incurabel_nsclc_met_egfr_exon_19_21_mutatie.html.
9. Kanker.nl. Het stadium van longkanker. 2025. Geraadpleegd op 8 mei 2026 via <https://www.kanker.nl/kankersoorten/longkanker/na-de-uitslag/het-stadium-van-longkanker>.
10. American Cancer Society. Non-Small Cell Lung Cancer Stages. 2024. Geraadpleegd op 22 mei 2026 via <https://www.cancer.org/cancer/types/lung-cancer/detection-diagnosis-staging/staging-nsclc.html>.
11. American Thoracic Society. Treatment of Advanced-Stage Non-Small Cell Lung Cancer. 2022. Geraadpleegd op 8 mei 2026 via <https://www.thoracic.org/patients/patient-resources/resources/lung-cancer-treatment-non-small-cell-advanced.pdf>.
12. Janžič U, Turnšek N, Dediu M, et al. Real-World Testing Practices, Treatment Patterns and Clinical Outcomes in Patients from Central Eastern Europe with EGFR-Mutated Advanced Non-Small Cell Lung Cancer: A Retrospective Chart Review Study (REFLECT). Curr Oncol 2022; 29: 5833-45. via 10.3390/curroncol29080460.
13. Gijtenbeek RGP, Damhuis RAM, van der Wekken AJ, et al. Overall survival in advanced epidermal growth factor receptor mutated non-small cell lung cancer using different tyrosine kinase inhibitors in The Netherlands: a retrospective, nationwide registry study. Lancet Reg Health Eur 2023; 27: 100592. via 10.1016/j.lanepe.2023.100592.
14. NVMO-commissie BOM. Amivantamab en chemotherapie als eerstelijnsbehandeling bij gemetastaseerd niet-kleincellig longcarcinoom met een EGFR-exon 20-insertie. 2024. Geraadpleegd op 8 mei 2026 via <https://www.nvmo.org/bom/amivantamab-en-chemotherapie-als-eerstelijnsbehandeling-bij-gemetastaseerd-niet-kleincellig-longcarcinoom-met-een-egfr-exon-20-insertie/>.
15. Ten Berge D, Aarts MJ, Groen HJM, et al. A population-based study describing characteristics, survival and the effect of TKI treatment on patients with EGFR mutated

- stage IV NSCLC in the Netherlands Nationwide Eur J Cancer 2022; 165: 195-204. via 10.1016/j.ejca.2022.01.038.
16. Kanker.nl. Symptomen van longkanker. Geraadpleegd op 8 mei 2026 via <https://www.kanker.nl/kankersoorten/longkanker/algemeen/symptomen-van-longkanker>.
17. Integraal kankercentrum Nederland. Locaties van uitzaaiingen. 2025. Geraadpleegd op 8 mei 2026 via <https://iknl.nl/palliatieve-zorg/uitgezaaide-kanker/bijlage>.
18. Kanker.nl. Overlevingscijfers van niet-kleincellige longkanker. 2025. Geraadpleegd op 8 mei 2026 via <https://www.kanker.nl/kankersoorten/longkanker/algemeen/overlevingscijfers-van-niet-kleincellige-longkanker>.
19. Integraal kankercentrum Nederland. Cijfers over longkanker. Geraadpleegd op 8 mei 2026 via <https://iknl.nl/kankersoorten/longkanker/cijfers>.
20. Federatie Medisch Specialisten; Nederlandse Vereniging van Artsen voor Longziekten en Tuberculose (NVALT). Richtlijn Niet kleincellig longcarcinoom. 2024. Geraadpleegd op 7 mei 2026 via https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/niet_kleincellig_longcarcinoom/niet_kleincellig_longcarcinoom.html.
21. Integraal kankercentrum Nederland. NKR cijfers. Geraadpleegd op 8 mei 2026 via <https://nkr-cijfers.iknl.nl>.
22. Medische oncologie. Osimertinib als adjuvante therapie bij patiënten met een geresecteerd EGFR-gemuteerd niet-kleincellig longcarcinoom. 2021. Geraadpleegd op 11 juni 2025 via <https://medischeoncologie.nl/artikelen/2021/augustus/editie-6/osimertinib-als-adjuvante-therapie-bij-patiënten-met-een-geresecteerd-egfr-gemuteerd-niet-kleincellig-longcarcinoom>.
23. NVMO-commissie BOM. Amivantamab en lazertinib als eerstelijnsbehandeling bij EGFR-gemuteerd lokaal gevorderd of gemetastaseerd niet-kleincellig longcarcinoom. 2025. Geraadpleegd op 8 mei 2026 via <https://www.nvmo.org/bom/amivantamab-en-lazertinib-als-eerstelijnsbehandeling-bij-egfr-gemuteerd-lokaal-gevorderd-of-gemetastaseerd-niet-kleincellig-longcarcinoom>.
24. NVMO-commissie BOM. Osimertinib en chemotherapie als eerstelijnsbehandeling bij EGFR-gemuteerd niet-kleincellig longcarcinoom. 2025 via
25. Zorginstituut Nederland. Pakketadvies osimertinib (Tagrisso®) in combinatie met pemetrexed en chemotherapie voor de behandeling van gevorderd niet-kleincellige longkanker. 2026. Geraadpleegd op 8 mei 2026 via <https://www.zorginstituutnederland.nl/documenten/2026/04/15/pakketadvies-sluisceneesmiddel-osimertinib-tagrisso-met-pemetrexed-en-chemotherapie-voor-de-behandeling-van-gevorderd-niet-kleincellige-longkanker>.
26. van Veggel B, de Langen J, van der Wekken A, et al. Plaatsbepaling twee combinatiestrategieën gemetastaseerd EGFR-gemuteerd NSCLC in eerste lijn. Medische oncologie, 2025. Geraadpleegd op 7 mei 2026 via <https://medischeoncologie.nl/artikelen/2025/september/2025-7/plaatsbepaling-twee-combinatiestrategieen-gemetastaseerd-egfr-gemuteerd-nsclc-in-eerste-lijn>.
27. Zorginstituut Nederland. Beoordeling stand van de wetenschap en praktijk 2023. 2023. Geraadpleegd op 8 mei 2026 via <https://www.zorginstituutnederland.nl/documenten/2023/04/11/beoordeling-swp-2023>.
28. NVMO-commissie BOM. Over de adviezen. Geraadpleegd op 8 mei 2026 via <https://www.nvmo.org/over-de-adviezen/>.
29. Fayers P, Aaronson, N. K., Bjordal, K., Groenvold, M., Curran, D., & Bottomley, A. EORTC QLQ-C30 Scoring Manual (3rd edition). 2001. Geraadpleegd op 8 mei 2026 via <https://www.eortc.org/app/uploads/sites/2/2018/02/SCmanual.pdf>.
30. Anota A, Sprangers, M.A.G. EORTC QLQ-C30. Maggino, F. (eds) Encyclopedia of Quality of Life and Well-Being Research. 2023 via 10.1007/978-3-031-17299-1_901.
31. Clarke N, Worthy G, Payakachat N, et al. Meaningful change threshold estimation for the non-small cell lung cancer symptom assessment questionnaire (NSCLC-SAQ): psychometric analysis from a phase 3 trial (LIBRETTO-431). Qual Life Res 2025; 34: 1137-46. via 10.1007/s11136-025-03895-1.

32. 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. via 10.1093/jnci/85.5.365.
33. Musoro JZ, Coens C, Sprangers MAG, et al. Minimally important differences for interpreting EORTC QLQ-C30 change scores over time: A synthesis across 21 clinical trials involving nine different cancer types. *Eur J Cancer* 2023; 188: 171-82. via 10.1016/j.ejca.2023.04.027.
34. Bourke S, Bennett B, Oluboyede Y, et al. Estimating the minimally important difference for the EQ-5D-5L and EORTC QLQ-C30 in cancer. *Health Qual Life Outcomes* 2024; 22: 81. via 10.1186/s12955-024-02294-3.
35. Coon CD, Schlichting M and Zhang X. Interpreting Within-Patient Changes on the EORTC QLQ-C30 and EORTC QLQ-LC13. *Patient* 2022; 15: 691-702. via 10.1007/s40271-022-00584-w.
36. Cho BC, Lu S, Filip E, et al. Amivantamab plus Lazertinib in Previously Untreated EGFR-Mutated Advanced NSCLC. *N Engl J Med* 2024; 391: 1486-98. via 10.1056/NEJMoa2403614.
37. Yang JC, Lu S, Hayashi H, et al. Overall Survival with Amivantamab-Lazertinib in EGFR-Mutated Advanced NSCLC. *N Engl J Med* 2025; 393: 1681-93. via 10.1056/NEJMoa2503001.
38. Planchard D, Jänne PA, Cheng Y, et al. Osimertinib with or without Chemotherapy in EGFR-Mutated Advanced NSCLC. *N Engl J Med* 2023; 389: 1935-48. via 10.1056/NEJMoa2306434.
39. Jänne PA, Planchard D, Kobayashi K, et al. Survival with Osimertinib plus Chemotherapy in EGFR-Mutated Advanced NSCLC. *New England Journal of Medicine* 2025 via doi:10.1056/NEJMoa2510308.
40. European Medicines Agency. EPAR amivantamab (Rybrevant®) IV. 2024. Geraadpleegd op 8 mei 2026 via <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/rybrevant>.
41. European Medicines Agency. EPAR amivantamab (Rybrevant®) SC Q2W. 2025. Geraadpleegd op 8 mei 2026 via <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/rybrevant>.
42. European Medicines Agency. EPAR lazertinib (Lazcluze®). 2024. Geraadpleegd op 8 mei 2026 via <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/lazcluze>.
43. European Medicines Agency. EPAR osimertinib (Tagrisso®). 2024. Geraadpleegd op 8 mei 2026 via.
44. European Medicines Agency. SmPC Tagrisso®. 2025. Geraadpleegd op 8 mei 2026 via <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/tagrisso>.
45. European Medicines Agency. SmPC pemetrexed. 2025. Geraadpleegd op 8 mei 2026 via https://www.geneesmiddeleninformatiebank.nl/smpc/h125258_smpc.pdf.
46. European Medicines Agency. SmPC cisplatine. 2025. Geraadpleegd op 8 mei 2026 via <https://www.geneesmiddeleninformatiebank.nl/nl/rvq101429>.
47. European Medicines Agency. SmPC carboplatine. 2024. Geraadpleegd op 8 mei 2026 via https://db.cbq-meb.nl/smpc/h100101_smpc.pdf.
48. Mei T, Wang T and Zhou Q. Assessing first-line treatment for advanced EGFR-mutated NSCLC in diverse clinicopathological subgroups: a systematic review and network meta-analysis. *BMC Cancer* 2025; 25: 1767. via 10.1186/s12885-025-15236-z.
49. Mei T, Wang T, Xu T, et al. Comparing the Effectiveness and Safety of First-line Interventions in Patients With Advanced Epidermal Growth Factor Receptor-mutant Non-small Cell Lung Cancer, With Particular Focus on Brain Metastatic Status: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2025; 40: 103776. via 10.1016/j.clon.2025.103776.
50. Zhang W, Zhang X, Zhao W, et al. What is the optimal first-line regimen for advanced non-small cell lung cancer patients with epidermal growth factor receptor mutation: a systematic review and network meta-analysis. *BMC Pulm Med* 2024; 24: 620. via 10.1186/s12890-024-03438-3.

51. Liu A, Wang X, Wang L, et al. EGFR-TKIs or EGFR-TKIs combination treatments for untreated advanced EGFR-mutated NSCLC: a network meta-analysis. BMC Cancer 2024; 24: 1390. via 10.1186/s12885-024-13168-8.
52. Leighl NB, Akamatsu H, Lim SM, et al. Subcutaneous Versus Intravenous Amivantamab, Both in Combination With Lazertinib, in Refractory Epidermal Growth Factor Receptor-Mutated Non-Small Cell Lung Cancer: Primary Results From the Phase III PALOMA-3 Study. J Clin Oncol 2024; 42: 3593-605. via 10.1200/jco.24.01001.
53. Alexander M, Cheng Y, Lee SH, et al. Subcutaneous versus intravenous amivantamab, both in combination with lazertinib, in refractory EGFR-mutated non-small cell lung cancer: Patient satisfaction and resource utilization results from the PALOMA-3 study. Eur J Cancer 2025; 227: 115624. via 10.1016/j.ejca.2025.115624.
54. Cho BC, Li W, Spira AI, et al. Enhanced Versus Standard Dermatologic Management With Amivantamab-Lazertinib in EGFR-Mutated Advanced NSCLC: The COCOON Global Randomized Controlled Trial. J Thorac Oncol 2025 via 10.1016/j.jtho.2025.07.117.
55. Spira AI, Paz-Ares L, Han JY, et al. Preventing Infusion-Related Reactions With Intravenous Amivantamab-Results From SKIPPirr, a Phase 2 Study: A Brief Report. J Thorac Oncol 2025; 20: 809-16. via 10.1016/j.jtho.2025.01.018.
56. Johnson & Johnson. Clinical Study Report MARIPOSA [confidentieel] 2025.
57. ClinicalTrials.gov. A Study of Osimertinib With or Without Chemotherapy as 1st Line Treatment in Patients With Mutated Epidermal Growth Factor Receptor Non-Small Cell Lung Cancer (FLAURA2). 2025. Geraadpleegd op 08-05-2026 via <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04035486>.
58. ClinicalTrials.gov. A Study of Amivantamab and Lazertinib Combination Therapy Versus Osimertinib in Locally Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (MARIPOSA). 2026. Geraadpleegd op 08-05-2026 via <https://clinicaltrials.gov/study/nct04487080>.
59. Felip E, Cho BC, Gutiérrez V, et al. Amivantamab plus lazertinib versus osimertinib in first-line EGFR-mutant advanced non-small-cell lung cancer with biomarkers of high-risk disease: a secondary analysis from MARIPOSA. Annals of Oncology 2024; 35: 805-16. via 10.1016/j.annonc.2024.05.541.
60. Lee SH, Lu S, Hayashi H, et al. Lazertinib Versus Osimertinib in Previously Untreated EGFR-Mutant Advanced NSCLC: A Randomized, Double-Blind, Exploratory Analysis From MARIPOSA. J Thorac Oncol 2025; 20: 1655-68. via 10.1016/j.jtho.2025.06.030.
61. Zhao H, Yang K, Wang Z, et al. Comparable or Indeterminate? A Critical Appraisal of Efficacy Claims in the MARIPOSA Exploratory Analysis. Journal of Thoracic Oncology 2025; 20: e141-e2. via 10.1016/j.jtho.2025.07.014.
62. Chen S-C and Tsai C-F. Lazertinib Versus Osimertinib in EGFR-Mutant NSCLC: Efficacy, Toxicity, and Unaddressed Clinical Gaps. Journal of Thoracic Oncology 2026; 21: 197-8. via 10.1016/j.jtho.2025.07.112.



Budgetimpactanalyse van amivantamab (Rybrevant®) in combinatie met lazertinib (Lazcluze®) voor eerstelijsbehandeling van gevorderde niet-kleincellige longkanker

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

Definitief | juli 2026

30

Colofon

Zaaknummer	2025025676
Contactpersoon	Dr. J.M. van der Waal Manager Geneesmiddelen
Contactgegevens	vragen@zinl.nl 020-7978227
Directie	Onderzoek, Ontwikkeling en Geneesmiddelen Team Geneesmiddelen
Fabrikant	Johnson & Johnson

Inhoudsopgave

	Colofon	2
1	Inleiding	4
1.1	Geregistreerde indicatie	4
1.2	Plaats in het behandelalgoritme	4
2	Uitgangspunten	6
2.1	Aantal patiënten	6
2.2	Substitutie	7
2.3	Kosten per patiënt per jaar	8
2.4	Aannames	11
3	Budgetimpact	12
4	Conclusie	13
5	Referenties	14
6	Bijlage A	15

1 Inleiding

In dit rapport wordt de budgetimpact geraamd van opname van amivantamab (Rybrevant®) in combinatie met lazertinib (Lazcluze®) 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 Zorginstituut Nederland heeft aangegeven dat de behandeling een therapeutische gelijke waarde heeft ten opzichte van de vergelijkende behandeling (zie het farmacotherapeutisch rapport).

1.1 Geregistreerde indicatie

Amivantamab (Rybrevant®) is geïndiceerd[1]:

- in combinatie met lazertinib (Lazcluze®) voor de eerstelijnsbehandeling van volwassen patiënten met gevorderde niet-kleincellige longkanker (NSCLC) met EGFR Exon 19-deleties of exon 21-L858R-substitutiemutaties (indicatie ter beoordeling).
- in combinatie met carboplatine en pemetrexed voor de behandeling van volwassen patiënten met gevorderd NSCLC met EGFR-mutaties bestaande uit exon 19-deleties of exon 21-L858R-substituties na falen van eerdere therapie waaronder een EGFR-tyrosinekinaseremmer (TKI) (niet vergoed);
- in combinatie met carboplatine en pemetrexed voor de eerstelijnsbehandeling van volwassen patiënten met gevorderd NSCLC met activerende insertiemutaties in het exon 20-gen van de EGFR (niet vergoed);
- als monotherapie voor de behandeling van volwassen patiënten met gevorderd NSCLC met activerende insertiemutaties in het exon 20-gen van de EGFR, na falen van op platina gebaseerde therapie (niet vergoed).[1]

1.2 Plaats in het behandelalgoritme

De behandeling van NSCLC staat beschreven in de richtlijn 'niet klein-cellig longcarcinoom' van de Nederlandse Vereniging van Artsen voor Longziekten en Tuberculose (NVALT).[2] Het hoofdstuk 'Eerstelijnsbehandeling incurabel NSCLC met EGFR exon 19/21 mutaties' is herzien in 2024. Voor patiënten met incurabel NSCLC ('niet-curatief behandelbaar stadium III-IV') met EGFR exon-19-deleties of exon-21 (L858R)-substitutiemutaties wordt geadviseerd om in de eerste lijn te behandelen met een EGFR-TKI, waarbij osimertinib of erlotinib-ramucirumab als voorkeursopties benoemd worden. De richtlijn beschrijft dat de aanwezigheid van co-mutaties in het tumorgenoom relevant kunnen zijn voor de keuze van eerstelijnsbehandeling bij EGFR-gemuteerde NSCLC. In de overweging bij het advies staat dat osimertinib in de praktijk de meest gebruikte (monotherapie) TKI is geworden en geldt als de EGFR-TKI van keuze op grond van 'gebruiksgemak' door orale toediening en een relatief gunstig bijwerkingenprofiel met minder ziekenhuisbezoeken. Patiënten met deze aandoening worden op dit moment behandeld met osimertinib monotherapie, conform de genoemde richtlijn.

Daarnaast is osimertinib i.c.m. pemetrexed en platinumbevattende chemotherapie (hierna osimertinib combinatietherapie) onlangs positief beoordeeld door het Zorginstituut. Hierbij is geconcludeerd dat osimertinib combinatietherapie een meerwaarde heeft ten opzichte van osimertinib monotherapie en is geadviseerd om het te vergoeden na prijsdaling. De combinatietherapie wordt daarom beschouwd als eerstekeusbehandeling waarmee nieuwe behandelingen op dit moment vergeleken dienen te worden.[3]

Klinische experts geven aan dat osimertinib monotherapie, na vergoeding van osimertinib combinatietherapie, een positie zal behouden in het behandelandschap, met name bij minder fitte patiënten die niet in aanmerking komen voor osimertinib combinatietherapie. Osimertinib combinatietherapie en amivantamab i.c.m. lazertinib worden gezien als intensivering van de

behandeling ten opzichte van osimertinib monotherapie en zullen naar verwachting met name bij fitte patiënten ingezet worden (ECOG PS 0-1). Op basis van eerdere progressievrije-overlevingsdata zagen zij een plek voor amivantamab i.c.m. lazertinib bij patiënten met TP53 mutatie, hoge tumorload of patiënten die geen chemotherapie willen of kunnen ontvangen. Osimertinib combinatietherapie kan worden overwogen bij fitte patiënten met hersenmetastasen en hoge tumorload.

Op basis van finale algehele overleving analyses van zowel de MARIPOSA-studie (amivantamab i.c.m. lazertinib) als de FLAURA-2-studie (osimertinib combinatietherapie) lijkt echter geen duidelijke voorkeur te bestaan voor één van de twee combinaties bij het behandelen van specifieke patiëntgroepen.[4, 5] De uiteindelijke keuze voor de meest geschikte behandeling zal daarom worden bepaald op basis van individuele patiëntkenmerken.

2 Uitgangspunten

2.1 Aantal patiënten

Volgens gegevens van het Integraal Kankercentrum Nederland (IKNL) bedroeg de incidentie van longkanker in Nederland in 2024 14.413 nieuwe patiënten. Hiervan hebben 10.040 patiënten NSCLC wat neerkomt op 70%.[6] Aangenomen wordt dat deze incidentie de komende jaren stabiel blijft, want dat is te verwachten op basis van voorgaande jaren waar de incidentie steeds rond de 10.000 lag. Van deze groep zal jaarlijks ongeveer 80% stadium IIIb/IV ontwikkelen. Dit percentage is opgebouwd uit ongeveer 50% van de patiënten dat direct bij de diagnose al stadium IIIb/IV heeft, en 30% dat later in dit stadium terecht komt.[6] Volgens een Nederlandse studie over routinetesten op EGFR mutaties ligt het aandeel NSCLC patiënten met een EGFR-mutatie in de vorm van een ex19del of L858R-substitutiemutatie rond de 8,6%.[7] Dit resulteert in $(8,6\% * 8.032)$ 691 patiënten.

In de budgetimpactanalyse van osimertinib combinatietherapie werd uitgegaan dat 30% van de patiënten een behandeling kan ontvangen met een combinatietherapie. Dit komt omdat pemetrexed en platinabevattende CT toegevoegd worden aan de behandeling met osimertinib, hetgeen kan leiden tot meer bijwerkingen en kan resulteren in een verminderde verdraagbaarheid voor patiënten. Klinische experts waren daarom van mening dat slechts een deel (~10 – 50%) van de patiënten met een EGFR-mutatie uiteindelijk de osimertinib combinatiebehandeling kan ontvangen.[3] De beroepsgroep heeft recent aangegeven dat zij inschatten dat circa 50% in aanmerking zal komen voor een combinatiebehandeling. Het Zorginstituut gaat daarom in deze budgetimpactanalyse uit dat 50% in aanmerking komt voor een combinatiebehandeling, wat leidt tot $(50\% * 691)$ 345 patiënten dat een behandeling kan ontvangen met de combinatietherapie.

Tabel 1: Geschatte aantal patiënten dat jaarlijks in aanmerking komt voor behandeling met amivantamab i.c.m. lazertinib

	Jaar 1	Jaar 2	Jaar 3
Aantal patiënten met NSCLC	10.040	10.040	10.040
Aantal patiënten met stadium IIIb/IV (80%)	8032	8032	8032
Aantal patiënten met EGFR-mutatie (8,6%)	691	691	691
Aantal patiënten dat een combinatiebehandeling kan ontvangen (50%)	345	345	345

Marktpenetratie

De marktpenetratie zal sterk afhangen van het wel of niet beschikbaar komen van osimertinib combinatietherapie. Er worden daarom twee scenario's uitgewerkt in deze budgetimpactanalyse: een scenario waarin osimertinib combinatietherapie niet beschikbaar komt en een scenario waarin osimertinib combinatietherapie wél beschikbaar komt (tabel 2).

In de budgetimpactanalyse van osimertinib combinatietherapie werd uitgegaan van een marktpenetratie van 50%, 75% en 90% in respectievelijk jaar 1, 2 en 3.[3] Het Zorginstituut neemt aan dat dit gelijk zal zijn voor amivantamab i.c.m. lazertinib als osimertinib combinatietherapie geen vergoede zorg wordt. Hierbij neemt het Zorginstituut dus aan dat een deel van de patiënten alsnog met osimertinib monotherapie behandeld zal worden, ondanks dat een combinatiebehandeling mogelijk is, vanwege bijvoorbeeld minder bijwerkingen die met monotherapie gepaard gaan ten opzichte van een combinatietherapie.

Klinische experts geven tijdens de adviesraad, georganiseerd door de registratiehouder, aan dat een deel van de patiënten met osimertinib combinatietherapie behandeld zal worden als dit vergoede zorg wordt. Er is al veel ervaring opgedaan met deze geneesmiddelen. Zij geven aan dat de keuze voor amivantamab i.c.m. lazertinib afhankelijk is van individuele patiëntkarakteristieken zoals TP53 co-mutatie, hoge tumorload of zij die geen chemotherapie willen of kunnen ontvangen. Ook de beroepsgroep heeft dit bevestigd. Het Zorginstituut neemt daarom aan dat er een gelijke marktverdeling ontstaat tussen osimertinib combinatietherapie, indien dus vergoed, en amivantamab i.c.m. lazertinib. De marktpenetratie loopt dan op van 25% in jaar 1, 37,5% in jaar 2 tot 45% in jaar 3 (marktpenetratie van scenario 1 gedeeld door 2). Voor de volledigheid is in de tabel ook weergegeven hoeveel patiënten in aanmerkingen komen voor een combinatiebehandeling, maar toch nog worden behandeld met osimertinib monotherapie, aangezien de marktpenetratie van de combinatiebehandelingen oploopt in jaar 1-3.

Tabel 2: geschatte aantal patiënten dat jaarlijks gebruik zal maken van amivantamab i.c.m. lazertinib, osimertinib combinatietherapie en osimertinib monotherapie

	Jaar 1	Jaar 2	Jaar 3
Aantal patiënten dat een combinatiebehandeling kan ontvangen	345	345	345
Scenario 1: Osimertinib combinatietherapie wordt niet vergoed			
Marktpenetratie	50%	75%	90%
Totale aantal patiënten dat per jaar gebruik zal maken van amivantamab i.c.m. lazertinib	173	259	311
Totale aantal patiënten per jaar, dat wel in aanmerking komt voor combinatiebehandeling, maar toch nog gebruik zal maken van osimertinib monotherapie	172	86	34
Scenario 2: Osimertinib combinatietherapie wordt wél vergoed			
Marktpenetratie	25%	37,5%	45%
Totale aantal patiënten dat per jaar gebruik zal maken van amivantamab i.c.m. lazertinib	86	130	155
Totale aantal patiënten dat per jaar gebruik zal maken van osimertinib combinatietherapie	86	130	155
Totale aantal patiënten per jaar, dat wel in aanmerking komt voor combinatiebehandeling, maar toch nog gebruik zal maken van osimertinib monotherapie	172	86	34

2.2 Substitutie

Wanneer osimertinib combinatietherapie niet beschikbaar komt, zal amivantamab i.c.m. lazertinib deels osimertinib monotherapie vervangen. Wanneer osimertinib combinatietherapie wel beschikbaar komt, zal amivantamab i.c.m. lazertinib deels osimertinib combinatietherapie substitueren.

2.3 Kosten per patiënt per jaar

Amivantamab

De apotheekinkoopprijs (AIP) van amivantamab is gebaseerd op de taxe van april 2026 en bedraagt €1.090,90 per flacon van 350 mg.[8] De aanbevolen dosering is afhankelijk van het lichaamsgewicht: 1.050 mg bij een gewicht lager dan 80 kg, 1.400 mg bij een gewicht gelijk aan of hoger dan 80 kg. In de MARIPOSA-studie woog ongeveer 87% van de patiënten minder dan 80 kg.[9] Het wordt wekelijks toegediend voor 4 weken. Vanaf week 5 wordt het tweewekelijks toegediend.

Lazertinib

De AIP van lazertinib bedraagt €5.266,33 voor een verpakking van 28 tabletten van 240 mg.[10] Dit komt neer op €188,08 per tablet. De aanbevolen dosering is eenmaal daags 240 mg lazertinib.

Osimertinib

De AIP van osimertinib bedraagt €5.642,50¹ voor een verpakking van 30 tabletten van 80 mg.[12] Dit komt neer op €188,08 per tablet. De aanbevolen dosering is eenmaal daags 80 mg osimertinib.

Pemetrexed

Voor pemetrexed zijn meerdere generieken beschikbaar. In deze BIA wordt uitgegaan van het product met de laagste AIP. De laagste AIP voor een flacon van 500 mg is €550. [12] De aanbevolen dosis bedraagt 500 mg per m² lichaamsoppervlakte. Er wordt uitgegaan van een lichaamsoppervlakte van 1,71m² zoals waargenomen in de FLAURA2-studie.[5] Dit resulteert in een dosering van 855 mg. Het wordt toegediend op de eerste dag van elke 21-daagse cyclus.

Platinumbevattende chemotherapie (cisplatine/carboplatine):

- Voor cisplatine zijn meerdere generieken beschikbaar. Het product met de laagste AIP bedraagt €17,65 voor een flacon met een sterkte van 50 mg.[13] De dosis bedraagt 75 mg per m² lichaamsoppervlakte, toegediend als een intraveneuze infusie gedurende twee uur, wat resulteert in een dosering van 128 mg. Deze dosis werd ook in de FLAURA2 studie aangehouden. Cisplatine wordt ongeveer 30 minuten na voltooiing van de infusie met pemetrexed, op de eerste dag van elke 21-daagse cyclus toegediend.
- Carboplatine heeft een AIP van €15,30 voor een flacon met een sterkte van 50 mg.[14] Uit de SmPC van carboplatine volgt dat de aanbevolen dosering van carboplatine 400 mg/m² in een eenmalige kortdurende intraveneuze dosis betreft, die wordt toegediend via een 15 tot 60 minuten durende infusie. De registratiehouder neemt 575 mg per behandeling aan.

Cisplatine/carboplatine dienen gedurende maximaal 4 cycli te worden gebruikt.

Er wordt van uitgegaan dat 5% van de patiënten een behandeling met cisplatine krijgen en 95% een behandeling met carboplatine op basis van inschatting van klinische experts.

Behandelduur

Over het algemeen baseert het Zorginstituut zich bij het berekenen van de budgetimpact op de gemiddelde totale behandelduur uit de studie of het kosteneffectiviteitsmodel, zoals ook is gedaan in het pakketadvies voor osimertinib combinatietherapie.[3] Bij nader inzien leidt dit in deze situatie tot een overschatting van het reële makrokostenbeslag in jaar 3, omdat de verdeling van de tijd op behandeling scheef verdeeld is. Een groot deel van de patiënten stopt namelijk relatief vroeg met de behandeling terwijl maar een klein aantal patiënten langdurig wordt behandeld. Het toekennen van de gemiddelde behandelduur aan iedere startende patiënt binnen de BIA geeft in dit geval daardoor geen voldoende realistische weergave, maar een te grote overschatting van de kosten binnen de gehanteerde tijdshorizon.

De behandelduur wordt daarom gebaseerd op de gemiddelde tijd op behandeling gedurende de eerste drie jaar van follow-up in de klinische studie (*restricted mean* behandelduur). Aangezien

¹ Het patent van osimertinib is sinds 01-02-2026 verlopen. Er zijn nog geen generieken geregistreerd.11. Horizonscan, *Overzicht patentverloop dure geneesmiddelen*. 2024, Zorginstituut Nederland.

de beschikbare follow-upduur circa drie jaar (37,8 maanden) bedraagt en daarmee aansluit bij de tijdshorizon van de budgetimpactanalyse, biedt deze benadering een representatieve schatting van de behandelduur binnen de BIA tijdshorizon. De behandelduur bedraagt dan 18,7 maanden voor amivantamab en 24,2 maanden voor lazertinib.[9] Voor osimertinib bedraagt de behandelduur dan 25,08 maanden en 15,12 maanden voor pemetrexed. Zowel cisplatine en carboplatine werden toegediend voor maximaal 4 cycli van 21 dagen.[5]

Daarnaast wordt aangenomen dat patiënten gemiddeld halverwege het jaar starten met de behandeling.

In tabel 3 en 4 worden de kosten per patiënt voor beide behandelingen weergegeven.

Tabel 3: kosten per patiënt van amivantamab i.c.m. lazertinib

	Amivantamab	Lazertinib
Dosering per toediening	1.050 mg bij <80 kg 1400 mg bij ≥ 80 kg	240 mg
Inkoopkosten per verpakking (A.I.P.)	€1.090,10 per flacon van 350 mg	€5.266,33 (28 stuks)
Gemiddelde kosten per toediening	€3.412,01 (87% < 80 kg; 13% ≥ 80 kg)	€188,08
Gemiddelde behandelduur in maanden ²	18,70	24,20
Gemiddelde behandelduur in weken	81,03	104,87
Aantal toedieningen jaar 1	15 (4 + 22 weken/2)	183 tabletten (365/2)
Aantal toedieningen jaar 2	26	365 tabletten
Aantal toedieningen jaar 3	1,52 ((81,03-26-52)/2)	187 tabletten
Kosten jaar 1 (afzonderlijke componenten)	€51.180	€34.419
Totale kosten jaar 1 (combinatie)	€85.599	
Kosten jaar 2 (afzonderlijke componenten)	€88.712	€68.650
Totale kosten jaar 2 (combinatie)	€157.363	
Kosten jaar 3 (afzonderlijke componenten)	€5.175	€35.172

² Behandelduur op basis van restricted mean uit de klinische studie.

Totale kosten jaar 3 (combinatie)

€40.346

Tabel 4: Kosten per patiënt van osimertinib icm pemetrexed en platinumbevattende CT

	Osimertinib	Pemetrexed	Cisplatine	carboplatine
Dosering per toediening	80 mg	855 mg (BSA=1,71 bij 64,8 kg gewicht en 163 cm lengte)	128 mg (1,71 BSA*75 mg)	575 mg= 12 flacons van 50mg
Inkoopkosten per verpakking (A.I.P.)	€5642,50 (30 stuks)	€550 per flacon van 500 mg	€17,65 (flacon 50 mg)	€15,30 (flacon 50 mg)
Kosten per toediening	€188	€550 * 2 flacons van 500 mg	€52,95 (150/50*€17,65)	
Gemiddelde behandelduur in maanden ³	25,08	15,12	2,76	2,76
Gemiddelde behandelduur in dagen	761	459	84	84
Aantal toedieningen jaar 1	183 tabletten (0,5*365)	8,7 (365/2)/21)	4	48 (12 flacons*4 cycli)
Aantal toedieningen jaar 2	365 tabletten	13,1 (21,84 cycli in totaal – 8,7)	0	0
Aantal toedieningen jaar 3	213 tabletten	0	0	0
Kosten jaar 1 (afzonderlijke componenten)	€34.419	€9.560	€211,80*5% = €10,59	€734,40*95% = €697,68
Totale kosten jaar 1 combinatie	€44.687			
Kosten jaar 2 (afzonderlijke componenten)	€68.650	€14.464	0	0
Totale kosten jaar 2 combinatie	€83.115			
Totale kosten jaar 3	€40.062	0	0	0

Gemiddelde behandelduur o.b.v. geëxtrapoleerde data

³ Behandelduur op basis van restricted mean uit de klinische studie.

Om inzichtelijk te maken wat de mate van overschatting is tussen de verschillende methodes voor het berekenen van de behandelduur, worden hierbij ook de gemiddelde behandelduur o.b.v. de geëxtrapoleerde data en de daarbij horende behandelkosten weergegeven. Wanneer wordt uitgegaan van de behandelduur uit het kosteneffectiviteitsmodel, welke gebaseerd is op de gemiddelde time-to-treatment discontinuation (TTD) verkregen door extrapolatie van de TTD uit de klinische studie buiten de geobserveerde follow-up, bedraagt de gemiddelde behandelduur 26,88 maanden voor amivantamab en 39,6 maanden voor lazertinib. De totale behandelkosten bedragen dan €431.465 (€205.540 voor amivantamab en €225.926 voor lazertinib). Een toelichting op de geëxtrapoleerde gemiddelde behandelduur is toegevoegd in de bijlage.

Wanneer dezelfde methode wordt gehanteerd voor osimertinib en pemetrexed, en de behandelduur dus gebaseerd wordt op de geëxtrapoleerde TTD, resulteert dit in een gemiddelde behandelduur van 37,17 maanden voor osimertinib en 16,12 maanden voor pemetrexed in de combinatiebehandeling. De totale behandelkosten bedragen dan €431.465 (waarvan €212.815 voor osimertinib en €27.109 voor pemetrexed en platinumbevattende CT).

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:

- De incidentie van NSCLC blijft stabiel.
- 80% van de NSCLC patiënten heeft stadium IIIB/IIIC/IV.
- 8,6% van de patiënten heeft een EGFR-mutatie.
- 50% van de patiënten met NSCLC met EGFR-mutatie komen in aanmerking voor een combinatiebehandeling.
- De marktpenetratie is 50%, 75% en 90% in respectievelijk jaar 1, 2 en 3 wanneer osimertinib combinatietherapie niet vergoed wordt.
- De marktpenetratie is 25%, 37,5% en 45% in respectievelijk jaar 1, 2 en 3 wanneer osimertinib combinatietherapie wel vergoed wordt.
- De gemiddelde behandelduur van amivantamab is 18,7 maanden op basis van de gemiddelde behandelduur tijdens studieduur.
- De gemiddelde behandelduur van lazertinib is 24,2 maanden op basis van de gemiddelde behandelduur tijdens studieduur.
- De gemiddelde behandelduur met osimertinib is 25,08 maanden op basis van de gemiddelde behandelduur tijdens studieduur.
- De gemiddelde behandelduur van pemetrexed is 15,12 maanden op basis van de gemiddelde behandelduur tijdens studieduur.
- Nieuwe patiënten starten gemiddeld halverwege het jaar.
- Therapietrouw is 100%.
- Spillage is van toepassing.
- In de osimertinib combinatiebehandeling-groep ontvangt 5% van de patiënten een behandeling met cisplatine en 95% een behandeling met carboplatine.

Budgetimpact

In tabel 5 en 6 staat een overzicht van het macrokostenbeslag en de totale budgetimpact wanneer amivantamab i.c.m. lazertinib aan het bestaande behandelingsarsenaal wordt toegevoegd bij eerstelijnsbehandeling van volwassen patiënten met gevorderde NSCLC met EGFR Exon 19-deleties of exon 21-L858R-substitutiemutaties.

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

In tabel 5 wordt de situatie waarin osimertinib combinatietherapie niet vergoed wordt, weergegeven. Het macrokostenbeslag van amivantamab i.c.m. lazertinib bedraagt €14,8 miljoen in jaar 1, €49,4 miljoen in jaar 2 en €74,4 miljoen in jaar 3. Rekening houdend met substitutie van osimertinib monotherapie, bedraagt de budgetimpact €8,9 miljoen in jaar 1, €28,6 miljoen in jaar 2 en €38,9 in jaar 3.

In tabel 6 wordt de situatie waarin osimertinib combinatietherapie wél vergoed wordt, weergegeven. Het macrokostenbeslag van amivantamab i.c.m. lazertinib bedraagt €7,4 miljoen in jaar 1, €24,7 miljoen in jaar 2 en €37,2 miljoen in jaar 3. Rekening houdend met substitutie van osimertinib combinatietherapie bedraagt de budgetimpact €3,5 miljoen in jaar 1, €11,7 miljoen in jaar 2 en €16,0 miljoen in jaar 3. Dit is op basis van lijstprijzen.

Tabel 5: Scenario 1 - Budgetimpact als osimertinib combinatietherapie niet vergoed wordt

	Jaar 1	Jaar 2	Jaar 3
Aantal patiënten startend	173	259	311
Aantal patiënten continuërend	0	173	432
Totale kosten per jaar amivantamab icm lazertinib (macrokostenbeslag)	€ 14.808.700	€ 49.394.000	€ 74.358.298
Totale kosten per jaar osimertinib monotherapie	€ 5.954.530	€ 20.791.108	€ 35.415.527
Budgetimpact	€ 8.854.170	€ 28.602.892	€ 38.942.771

Tabel 6: Scenario 2 - Budgetimpact als osimertinib combinatietherapie wél vergoed wordt

	Jaar 1	Jaar 2	Jaar 3
Aantal patiënten startend	86	130	155
Aantal patiënten continuërend	0	86	216
Totale kosten per jaar amivantamab icm lazertinib (macrokostenbeslag)	€ 7.361.550	€ 24.661.118	€ 37.194.858
Totale kosten per jaar osimertinib combinatietherapie	€ 3.843.086	€ 12.957.196	€ 21.176.738
Budgetimpact	€ 3.518.465	€ 11.703.922	€ 16.018.119

In deze budgetimpactanalyse zijn twee scenario's uitgewerkt. In het scenario waarin osimertinib combinatietherapie geen vergoede zorg is, zullen naar verwachting 743 patiënten met NSCLC gebruik gaan maken van amivantamab i.c.m. lazertinib in jaar 3. De gemiddelde behandelkosten binnen de eerste 3 jaar per patiënt bedragen €283.133 (waarvan €145.067 voor amivantamab en €138.066 voor lazertinib) bij een behandelduur van 18,70 maanden met amivantamab en 24,20 maanden met lazertinib. Er vindt substitutie plaats van osimertinib monotherapie, waarvan de gemiddelde behandelkosten binnen de eerste 3 jaar per patiënt €143.131 bedragen bij een behandelduur van 25,08 maanden. In jaar 3 bedraagt het macrokostenbeslag van amivantamab i.c.m. lazertinib €74,4 miljoen. De budgetimpact bedraagt in hetzelfde jaar €38,9 miljoen.

In het scenario waarin osimertinib combinatietherapie wel vergoede zorg is, zullen naar verwachting 371 patiënten met NSCLC gebruik maken van amivantamab i.c.m. lazertinib in jaar 3. Er vindt dan substitutie plaats van osimertinib combinatietherapie waarvan de gemiddelde behandelkosten binnen de eerste 3 jaar per patiënt €167.864 bedragen (waarvan €143.131 voor osimertinib en €24.732 voor pemetrexed en platinumbevattende CT) bij een gemiddelde behandelduur van 25,08 maanden voor osimertinib, 2,76 maanden voor platinumbevattende chemotherapie en 15,12 maanden voor pemetrexed.) In jaar 3 bedraagt het macrokostenbeslag van amivantamab i.c.m. lazertinib €37,2 miljoen. De budgetimpact bedraagt in hetzelfde jaar €16,0 miljoen.

In beide scenario's is gerekend met lijstprijzen. Voor osimertinib monotherapie geldt een financieel arrangement. Daarnaast is voor osimertinib combinatietherapie een prijsonderhandeling geadviseerd welke momenteel nog niet is afgerond. Voor amivantamab i.c.m. lazertinib zullen ook prijsonderhandelingen plaatsvinden gezien de gelijke waarde die is geconcludeerd ten opzichte van osimertinib combinatietherapie. De daadwerkelijke budgetimpact zal dus anders zijn.

Daarnaast bestaat onzekerheid over het aantal patiënten dat behandeld zal worden. De keuze voor behandeling is sterk afhankelijk van individuele patiëntkarakteristieken zoals fitheid van de patiënt. Ook is de marktpenetratie onzeker gezien de verschillende behandelopties. Als laatste bestaat er onzekerheid over de daadwerkelijke behandelduur in de praktijk van de verschillende behandelopties.

5 Referenties

1. J&J-IM, *SmPC amivantamab*. 2025.
2. NVALT, *Niet kleincellig longcarcinoom*. 2024.
3. Zorginstituut Nederland, *Pakketadvies osimertinib (Tagrisso®) in combinatie met pemetrexed en chemotherapie voor de behandeling van gevorderd niet-kleincellige longkanker*. 2026.
4. Yang, J.C.-H., et al., *Overall survival with amivantamab–lazertinib in EGFR-mutated advanced NSCLC*. New England Journal of Medicine, 2025. **393**(17): p. 1681-1693.
5. Planchard, D., et al., *Osimertinib with or without chemotherapy in EGFR-mutated advanced NSCLC*. New England Journal of Medicine, 2023. **389**(21): p. 1935-1948.
6. Nederlandse Kankerregistratie. *Incidentie per jaar*. [cited 2025; Available from: https://nkr-cijfers.iknl.nl/viewer/incidentie-per-jaar?language=nl_NL&viewerId=37bbe26d-252f-46d5-9495-ab13b5f098e6].
7. Koopman, B., et al., *A nationwide study on the impact of routine testing for EGFR mutations in advanced NSCLC reveals distinct survival patterns based on EGFR mutation subclasses*. Cancers, 2021. **13**(14): p. 3641.
8. European Medicine Agency, *SmPC - Rybrevant®*.
9. Cho, B.C., et al., *Amivantamab plus lazertinib in previously untreated EGFR-mutated advanced NSCLC*. New England Journal of Medicine, 2024. **391**(16): p. 1486-1498.
10. European Medicine Agency, *SmPC - Lazcluze®*.
11. Horizonscan, *Overzicht patentverloop dure geneesmiddelen*. 2024, Zorginstituut Nederland.
12. European Medicine Agency, *SmPC - Tagrisso*.
13. European Medicine Agency, *SmPC - cisplatine*.
14. European Medicine Agency, *SmPC - carboplatine*.

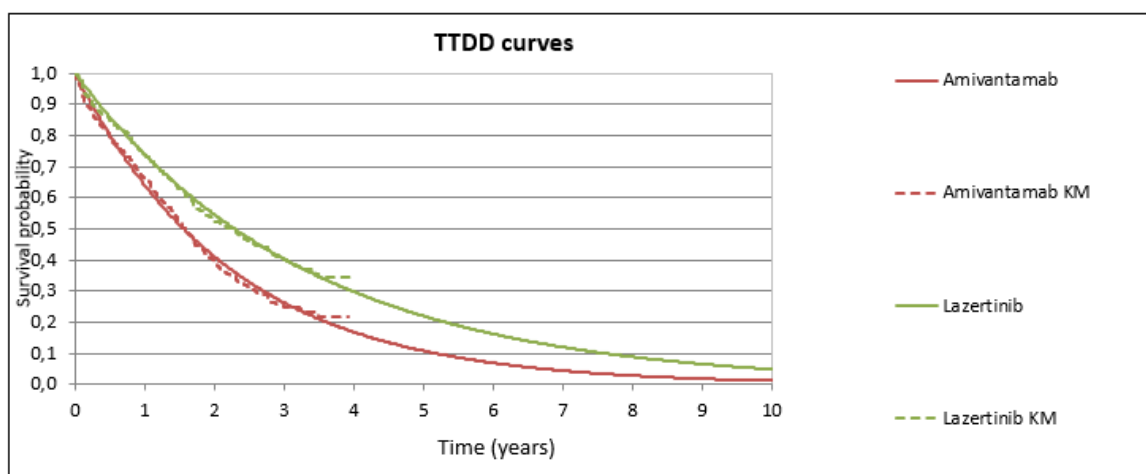
6 Bijlage A

Voor het berekenen van de totale gemiddelde behandelduur heeft het Zorginstituut gebruik gemaakt van de geëxtrapoleerde behandelduur, aangeleverd door de registratiehouder. Ten tijde van de finale OS-analyse was namelijk nog een aanzienlijk deel van de patiënten op behandeling en kon de gemiddelde behandelduur niet berekend worden. Daarom is de Kaplan-Meier curve voor *Time to Treatment Discontinuation* (TTD) geëxtrapoleerd met behulp van parametrische distributies. In tabel A wordt de gemiddelde behandelduur van amivantamab en lazertinib weergegeven bij de verschillende distributies die klinisch plausibel worden geacht. Daarbij wordt middels de AIC/BIC rank de statistische fit weergegeven van de distributies.

Tabel A: Statistische fit en eëxtrapoleerde behandelduur in maanden bij verschillende distributies

Distributie	Amivantamab		Lazertinib	
	Behandelduur	AIC/BIC rank	Behandelduur	AIC/BIC rank
Exponentieel	26,88	4/1	39,60	1/1
Weibull	27,96	3/3	40,68	3/3
Gompertz	27,84	5/4	45,24	2/2
Gamma	27,72	2/2	40,20	4/4
Generalized Gamma	25,80	1/5	44,52	5/6

Op basis van visuele en statistische fit is voor beide geneesmiddelen de Exponentiele distributie het meest geschikt. Daarom is deze distributie gekozen om de TTD curve te extrapoleren, wat resulteert in een gemiddelde behandelduur van 26,88 maanden voor amivantamab en 39,60 maanden voor lazertinib. Daarbij laten de verschillende distributies schattingen zien die redelijk dichtbij elkaar liggen, waardoor het Zorginstituut vertrouwen heeft in de gekozen distributie. In onderstaand figuur is de KM TTD curves te zien en de geëxtrapoleerde TTD curves.



Figuur A: KM TTD curves en geëxtrapoleerde TTD curves