



> Retouradres Postbus 320, 1110 AH Diemen

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

2026014364

Datum 16 juli 2026
Betreft Pakketadvies sluisgeneesmiddel durvalumab (Imfinzi®) bij beperkt stadium kleincellig longkanker (LS-SCLC)

Geachte mevrouw Hermans,

Het Zorginstituut adviseert u om, na succesvolle onderhandelingen, durvalumab als monotherapie op te nemen in het basispakket voor patiënten met beperkt stadium kleincellig longkanker (LS-SCLC) en *WHO performance status van 0 of 1*, bij wie de ziekte geen progressie heeft vertoond na platinabevattende concurrente chemoradiotherapie en eventuele profylactische hersenbestraling. Aanleiding voor dit advies vormde de plaatsing van durvalumab in de pakketsluis voor dure geneesmiddelen.

Achtergrond ziekte

Bij longkanker zit er een kwaadaardig gezwel in de longen. Er zijn twee vormen van longkanker: kleincellig (SCLC) en niet-kleincellig (NSCLC). SCLC komt minder vaak voor en groeit sneller waardoor het zich relatief snel uitbreidt naar andere delen van het lichaam. Vaak is SCLC bij diagnose al in een vergevorderd stadium. De belangrijkste risicofactor voor kleincellig longkanker is roken. Wanneer kleincellig longkanker alleen in 1 long wordt gevonden is sprake van beperkt stadium (LS) SCLC. De prognose is slecht, maar aanzienlijk beter dan voor uitgebreid (ES) SCLC waarbij beide longen zijn aangedaan. De 5-jaars overleving (2015-2019) is afhankelijk van hoeveel de tumor verspreid is, en varieert tussen 40-20% afhankelijk van de mate van verspreiding. Bij ongeveer 1500 patiënten werd in 2024 kleincellig longcarcinoom gediagnosticeerd.

Patiënten in goede algemene conditie (WHO-performancestatus 0 tot 1) worden momenteel initieel behandeld met concurrente chemoradiotherapie. Eventueel gevolgd door profylactische hersenbestraling (PCI). Daarna worden zij actief gevolgd. Durvalumab is een immuuntherapie (PD-L1 remmer) en op dit moment is er nog geen immuuntherapie voor patiënten met LS-SCLC voor handen.

Geregistreerde indicatie

Durvalumab (Imfinzi®) als monotherapie is geïndiceerd voor de behandeling van volwassenen met kleincellig longkanker in een beperkt stadium (LS-SCLC) bij wie de ziekte geen progressie heeft vertoond na platinabevattende chemotherapie met radiotherapie.

Durvalumab is daarnaast geregistreerd voor verschillende vormen van (long)kanker, welke buiten beschouwing van deze beoordeling vallen. Voor de

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
A. van der Waal
vragen@zinl.nl

Onze referentie
2026014364

behandeling van niet-kleincellige longkanker (NSCLC) wordt durvalumab vergoed en is een financieel arrangement afgesloten. Onlangs beoordeelde het Zorginstituut de leverkanker indicatie¹.

Zorginstituut Nederland
Onderzoek, Ontwikkeling en
Geneesmiddelen
Team Geneesmiddelen

Claim registratiehouder

Durvalumab (Imfinzi®) voor de geregistreerde indicatie heeft een meerwaarde ten opzichte van actief volgen.

Datum
16 juli 2026

Onze referentie
2026014364

Pakketadvies

Het Zorginstituut adviseert u om, na succesvolle onderhandelingen, durvalumab (Imfinzi®) als monotherapie, voor de behandeling van patiënten met LS-SCLC en WHO performance status van 0 of 1, bij wie de ziekte geen progressie heeft vertoond na platinabevattende concurrente chemoradiotherapie en eventuele profylactische hersenbestraling, na succesvolle prijsonderhandelingen op te nemen in het basispakket. Het Zorginstituut heeft vastgesteld dat durvalumab voldoet aan het wettelijk criterium 'stand van de wetenschap en praktijk' en dat er sprake is van een meerwaarde ten opzichte van actief volgen. Op basis van de beschikbare data is durvalumab een kosteneffectieve behandeling, hoewel er sprake is van onzekerheid over de grootte van het overlevingsvoordeel. De uitkomst van de kosteneffectiviteitsanalyse ligt precies op de referentiewaarde. Tezamen met het feit dat hier sprake is van een indicatieuitbreiding en dus de ontwikkelkosten van het medicijn mogelijk al grotendeels zijn terugverdiend met de eerste indicatie(s), en het eerdere advies rondom de PD-(L)1-remmers, adviseert het Zorginstituut u te onderhandelen over de prijs van durvalumab.

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. De Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) adviseert het Zorginstituut over de (wetenschappelijke) onderbouwing en de conclusie van de beoordeling. Indien er risico's zijn voor de toegankelijkheid en betaalbaarheid wordt de beoordeling ten aanzien van het pakketcriterium effectiviteit (stand van de wetenschap en praktijk) in het grotere maatschappelijke geheel van de vier pakketcriteria geplaatst. Belanghebbende partijen worden tijdens het proces

¹ <https://www.zorginstituutnederland.nl/documenten/2026/05/27/pakketadvies-sluisgeneesmiddel-durvalumab-imfinzi-in-combinatie-met-tremelimumab-imjudo-voor-de-behandeling-van-leverkanker>

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).

geconsulteerd.

Integrale weging pakketcriteria

Effectiviteit

Stand van de wetenschap en praktijk

In de dubbelblinde gerandomiseerde studie (RCT) ADRIATIC is durvalumab onder andere vergeleken met placebo bij volwassenen met LS-SCLC. Hoewel de finale resultaten van deze studie nog niet beschikbaar zijn, bleek uit een geplande tussentijdse (interim) analyse een klinisch relevant effect van de behandeling met durvalumab op de algehele overleving. Dit uitte zich met name in een groter deel van de behandelde patiënten die langdurig overleefde, 8,9% meer van de patiënten was na 36 maanden nog in leven ten opzichte van actief volgen. Dit voldoet aan de PASKWIL criteria voor curatieve behandelingen (>5%) en wordt gezien als mogelijk klinisch relevant. Er is onzekerheid over de overleving omdat de betrouwbaarheidsintervallen van de overlevingspercentages van de interventie en controle arm overlappen. Daarbij betreft deze analyse een interim analyse. Behandeling met durvalumab ten opzichte van actief volgen verhoogt de kans op staken ten gevolge van ongunstige effecten en de kans op interventiegerelateerde ongunstige effecten, maar resulteert niet in een verschil in kwaliteit van leven zoals geobserveerd in de studie.

Patiënten in de studie kregen vooraf concurrente chemoradiotherapie. Ook werden enkel fitte patiënten geïncludeerd met een WHO score van 0 of 1. In Nederland krijgen niet fitte patiënten sequentiële chemoradiotherapie. Het is op basis van de studie niet vast te stellen of niet fitte patiënten met sequentiële chemoradiotherapie voordeel hebben van behandeling met durvalumab.

Het Zorginstituut heeft, daarbij geadviseerd door de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR), geconcludeerd dat durvalumab, bij patiënten met LS-SCLC en WHO performance status van 0 of 1, bij wie de ziekte geen progressie heeft vertoond na platinabevattende concurrente chemoradiotherapie en eventuele profylactische hersenbestraling, voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk en daarbij een meerwaarde heeft ten opzichte van actief volgen.

Kosteneffectiviteit

De kosteneffectiviteitsanalyse van de registratiehouder is van voldoende kwaliteit en kan gebruikt worden voor besluitvorming.

De kosteneffectiviteitsschatting ligt net onder de voor deze aandoening relevant geachte referentiewaarde en durvalumab is daarom een kosteneffectieve interventie. De ICER bedraagt €79.994 per QALY. De ICER ligt min of meer op de grens van de referentiewaarde. Omdat de finale algehele overleving (OS) gegevens van de studie nog niet beschikbaar zijn, en van invloed zijn op de ICER, is er sprake van onzekerheid over deze uitspraak.

Uitvoerbaarheid

Bij prijsonderhandelingen moet meegewogen worden dat dit een indicatie uitbreiding is. De ontwikkelkosten van het medicijn zijn vaak al grotendeels terugverdiend met de eerste indicatie(s), waardoor een forse extra prijsverlaging bij een indicatie uitbreiding maatschappelijk noodzakelijk is⁷.

Zorginstituut Nederland
Onderzoek, Ontwikkeling en
Geneesmiddelen
Team Geneesmiddelen

Datum

16 juli 2026

Onze referentie

2026014364

⁷ <https://www.zorginstituutnederland.nl/site/binaries/site-content/collections/documents/2023/01/13/acp-advies-pdl1-remmers-bij-kanker/acp-advies-pd-l-1-remmers-voor-de-behandeling-van-verschillende-vormen-van-kanker.pdf>

Ook moet meegewogen worden dat er onzekerheid is over de overleving, met name of het effect duurzaam is. Publicatie van de finale OS-data zou voorwaardelijk moeten zijn voor vergoeding. Daarbij moet een tijdelijk arrangement worden overwogen zodat de finale OS-data zo nodig herbeoordeeld kunnen worden.

Zorginstituut Nederland
Onderzoek, Ontwikkeling en
Geneesmiddelen
Team Geneesmiddelen

Datum
16 juli 2026

Onze referentie
2026014364

Budgetimpactanalyse

Het Zorginstituut schat dat 243 patiënten met durvalumab voor genoemde indicatie worden behandeld in jaar 3 na opname in het pakket. De totale kosten per patiënt per behandeling komen uit op €72.150. Dit resulteert in een macrokostenbeslag van € 17,5 miljoen in het derde jaar. De budgetimpact is gelijk aan het macrokostenbeslag want er vindt geen substitutie van andere geneesmiddelen plaats.

Er is met name onzekerheid over het percentage patiënten dat gelijktijdig chemo- en radiotherapie krijgt (concurrent) en welk percentage achtereenvolgens (sequentieel) chemo- en radiotherapie krijgt. In de BIA wordt nu aangenomen dat iedereen concurrent chemoradiotherapie krijgt. Omdat durvalumab alleen voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk na concurrente CRT, kan het werkelijk te behandelen patiënten, en dus de budgetimpact lager zijn dan hier ingeschat. Ook is er onzekerheid over het aantal patiënten dat niet fit is (WHO 2 en hoger) en dus niet in aanmerking komt voor durvalumab.

Prijsarrangementen PD(L)1-remmers

PD-(L)1-remmers zijn voor meerdere indicaties geregistreerd en vergoed. In 2023 heeft het Zorginstituut geadviseerd⁸ om, gezien de huidige uitgaven en verwachte stijging van de macrokosten aan deze middelen, per product een centraal onderhandeld financieel (vervolg)arrangement af te sluiten. Het is de verwachting dat er nog meer indicatieuitbreidingen voor durvalumab zullen volgen. Voortbordurend op het eerdere advies rondom de PD-(L)1-remmers, adviseert het Zorginstituut om hier rekening mee te houden bij het afsluiten/uitbreiden van het financiële arrangement.

Er is geen bewijs dat patiënten die behandeld zijn met immuuntherapie voor LS-SCLC en progressie hebben naar extensive stage SCLC (ES-SCLC) baat hebben bij herbehandeling met immuuntherapie. Het Zorginstituut bespreekt graag met de beroepsgroep onder welke omstandigheden herbehandeling moet worden overwogen.

Wij vertrouwen erop u hiermee voldoende te hebben geïnformeerd.

Hoogachtend,



M.J. Janssen
Voorzitter Raad van Bestuur

⁸ <https://www.zorginstituutnederland.nl/documenten/2023/01/30/advies-pd-l1-remmers-voor-de-behandeling-van-kanker>

Bijlagen:

- Farmacotherapeutisch rapport
- Budgetimpactanalyse
- Farmaco-economisch rapport

Zorginstituut Nederland
Onderzoek, Ontwikkeling en
Geneesmiddelen
Team Geneesmiddelen

Datum
16 juli 2026

Onze referentie
2026014364



Zorginstituut Nederland

Farmacotherapeutisch rapport durvalumab (Imfinzi®) bij de behandeling van beperkt stadium kleincellig longkanker (LS-SCLC)

Onderdeel van de initiële beoordeling van specialistische
geneesmiddelen

Definitief | 8 juni 2026

Colofon

Zaaknummer	2025016671
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	8
1.2.1	Aandoening	8
1.2.2	Symptomen en ernst	8
1.2.3	Prevalentie en incidentie	8
1.2.4	Standaardbehandeling of gebruikelijke behandeling	8
2	Methode systematisch literatuuronderzoek	10
2.1	Vraagstelling	10
2.1.1	PICO	10
2.1.2	Studieopzet en passend onderzoek	10
2.1.3	Uitkomsten en klinische relevantiegrenzen	10
2.2	Zoekstrategie	11
2.3	Selectiecriteria	11
3	Resultaten	12
3.1	Resultaten literatuursearch	12
3.2	Kenmerken geïnccludeerde studies	12
3.2.1	Durvalumab t.o.v. actief volgen (ADRIATIC studie)	12
3.3	Gunstige effecten interventie	13
3.3.1	Overige overwegingen	15
3.4	Ongunstige effecten	17
3.4.1	Overige overwegingen	18
3.5	Ervaring	18
3.6	Toepasbaarheid	19
3.7	Gebruiksgemak	19
4	Eindbeoordeling	20
4.1	Bespreking relevante aspecten	20
4.1.1	Geregistreerde indicatie, plaatsbepaling en claim van registratiehouder	20
4.1.2	Werkingsmechanisme	20
4.1.3	Effectiviteitsargumenten	20
4.1.4	Passend onderzoek argumenten	20
4.1.5	Medische argumenten	21
4.1.6	Afweging relevante aspecten	21
4.2	Eindconclusie	22
5	Farmacotherapeutisch Kompas	23
5.1	Oud advies	23
5.2	Nieuw advies	23
	Bijlage 1: Zoekstrategie	24
	Bijlage 2: Overzicht geïnccludeerde studies	25

Bijlage 3: Overzicht geëxcludeerde studies	26
Bijlage 4: Overzicht gebruikte richtlijnen en standaarden	27
Bijlage 5: Baseline tabel	28
Bijlage 6: Beoordeling risico op bias	29
Bijlage 7: GRADE evidence profiel	30
Literatuur	31

Afkortingen

Afkorting	Omschrijving
BI	Betrouwbaarheidsinterval
CHMP	<i>Committee for Medicinal Products for Human Use</i>
DCO	<i>Data-cutoff</i>
DFS	Ziektevrije overleving
ECOG	<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
EMA	<i>European Medicine Agency</i>
EORTC QLQ-C30	<i>European Organisation for the Research of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30</i>
EPAR	<i>European public assessment reports</i>
EQ-5D-5L	EuroQol 5 dimensies 5 levels
ES-SCLC	Uitgebreide ziekte kleincellig longcarcinoom
FU	<i>Follow up</i>
GRADE	<i>Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i>
HR	<i>Hazard ratio</i>
LS-SCLC	Beperkt stadium kleincellig longcarcinoom
MCID	Minimaal klinisch relevant verschil (<i>minimal clinically important difference</i>)
NKR	Nederlandse Kankerregistratie
OS	Algehele overleving
PFS	Progressievrije overleving
RCT	Gerandomiseerd vergelijkend onderzoek
RR	Relatieve risico (<i>risk ratio</i>)
SMD	Gestandaardiseerde gemiddelde verschil (<i>standardized mean difference</i>)
SmPC	Samenvatting van de productkenmerken
WHO	<i>World Health Organization</i>

Samenvatting

In dit farmacotherapeutische rapport beschrijft Zorginstituut Nederland (hierna het Zorginstituut) de inhoudelijke beoordeling van de waarde van durvalumab (Imfinzi®) voor de behandeling van beperkt stadium kleincellig longcarcinoom (LS-SCLC). Durvalumab is daarbij vergeleken met actief volgen op de criteria gunstige effecten, ongunstige effecten, ervaring, toepasbaarheid en gebruiksgemak. Het Zorginstituut heeft zich hierbij laten adviseren door zijn Wetenschappelijk Adviesraad (WAR).

Kleincellig longcarcinoom is een vorm van longkanker welke zich onderscheidt van niet-kleincellig longcarcinoom door snellere groei en uitzaaiing naar andere delen van het lichaam. Beperkt stadium betekent dat de tumor zich beperkt tot één helft van de borstkas (thoraxhelft) en nog niet is uitgezaaid (stadium I, II en III). Het kan worden behandeld binnen één radiotherapiebestralingsveld. Op basis van IKNL cijfers 2024 werd bij 1529 patiënten kleincellig longcarcinoom gediagnosticeerd. Hiervan hadden 422 patiënten stadium I (49), II (56) of III (317) kanker. De 5-jaars prevalentie van alle kleincellig longkankerpatiënten was 1683 in 2024 en 1693 in 2025. De prognose van LS-SCLC is slecht.

De beoordeling is gebaseerd op de gerandomiseerde, dubbelblinde, placebo-gecontroleerde fase 3 ADRIATIC studie die durvalumab vergelijkt met actief volgen bij volwassen patiënten met LS-SCLC en WHO performance status 0-1 die eerder concurrente chemoradiotherapie en eventueel profylactische hersenbestraling hebben ondergaan.

Op basis van de ADRIATIC studie resulteert behandeling met durvalumab bij deze patiënten in een mogelijk klinisch relevante verbetering in overleving t.o.v. actief volgen. Het verschil in OS voor durvalumab t.o.v. actief volgen op 36 maanden is 8,9%. Voor dit verschil is er onzekerheid over onnauwkeurigheid en indirectheid. Er zijn geen aanwijzingen dat de kwaliteit van leven klinisch relevant verslechterde. Qua ongunstige effecten resulteert durvalumab vaker in (ernstige) toxiciteit en het staken van de behandeling.

Het Zorginstituut concludeert dat durvalumab voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk bij patiënten met LS-SCLC en WHO performance status van 0 of 1 bij wie de ziekte geen progressie heeft vertoond na platinabevattende concurrente chemoradiotherapie en eventuele profylactische hersenbestraling. Het Zorginstituut concludeert op basis van de data dat het geneesmiddel een meerwaarde heeft ten opzichte van actief volgen.

De bespreking van dit farmacotherapeutisch rapport is door de Wetenschappelijke Adviesraad van Zorginstituut Nederland afgerond in haar vergadering van 8 juni 2026.

1 Inleiding

1.1 Aanleiding

Zorginstituut Nederland beoordeelt in dit rapport de waarde van durvalumab bij LS-SCLC t.o.v. de standaard- of gebruikelijke behandeling.

durvalumab (Imfinzi®)

Type toedieningsvorm: systemisch, intraveneuze infusie

Geregistreerde indicatie: durvalumab als monotherapie is geïndiceerd voor de behandeling van volwassenen met kleincellige longkanker in een beperkt stadium (LS-SCLC) bij wie de ziekte geen progressie heeft vertoond na platinabevattende chemotherapie met radiotherapie.

Claim van de registratiehouder: Durvalumab heeft bij de behandeling van volwassenen met kleincellige longkanker in een beperkt stadium (LS-SCLC) bij wie de ziekte geen progressie heeft vertoond na platinabevattende chemotherapie met radiotherapie een meerwaarde ten opzichte van actief volgen.

Doseringsadvies: 1500 mg elke 4 weken, tot ziekteprogressie, onaanvaardbare toxiciteit of maximaal 24 maanden.

Samenstelling: Elke ml concentraat voor oplossing voor infusie bevat 50 mg durvalumab.

Eén injectieflacon van 2,4 ml concentraat bevat 120 mg durvalumab.

Eén injectieflacon van 10 ml concentraat bevat 500 mg durvalumab.

Durvalumab wordt geproduceerd in zoogdiercellen (ovariumcellen van de Chinese hamster) door DNA-recombinatietechniek.

Werkingsmechanisme: Expressie van het eiwit 'geprogrammeerde celdood ligand-1' (PD-L1) is een adaptieve immuunrespons die tumoren helpt te ontsnappen aan de detectie en eliminatie door het immuunsysteem. PD-L1 kan worden geïnduceerd door ontstekingssignalen (bijvoorbeeld IFN-gamma) en expressie kan plaatsvinden op zowel tumorcellen als met de tumor geassocieerde immuuncellen in een tumor micro-omgeving. PD-L1 blokkeert de T-celfunctie en -activatie door middel van interactie met PD-1 en CD80 (B7,1). Door te binden aan zijn receptoren vermindert PD-L1 de cytotoxische T-celactiviteit, de proliferatie en de productie van cytokine.

Durvalumab is een geheel humaan, immunoglobuline G1 kappa (IgG1κ) monoklonaal antilichaam dat selectief de interactie blokkeert van PD-L1 met PD-1 en CD80 (B7,1). Durvalumab induceert geen antilichaamafhankelijke celtgemedeerde cytotoxiciteit (ADCC). Selectieve blokkade van PD-L1/PD-1 en PD-L1/CD80 interacties verhogen de antitumor immuunresponsen en verhogen T-celactivatie.

Bijzonderheden: Op 1 september 2018 heeft de minister voor Volksgezondheid, Welzijn en Sport durvalumab breed in de 'sluis' geplaatst¹. In 2019 heeft het Zorginstituut een positief advies uitgebracht voor durvalumab bij lokaal gevorderd, irresectabel niet-kleincellig longcarcinoom². Voor deze indicatie is durvalumab vergoed vanuit het basispakket.

Verder is durvalumab als monotherapie of in combinatie geregistreerd, maar niet vergoed voor verschillende vormen van niet-kleincellig longkanker, kleincellig longkanker, galwegkanker, hepatocellulair carcinoom en endometriumcarcinoom³. Het Zorginstituut beoordeelt durvalumab momenteel ook voor ES-SCLC en voor hepatocellulair carcinoom.

1.2 Achtergronden

1.2.1 Aandoening

Longcarcinoom kan voorkomen in één of beide longen en wordt onderverdeeld op basis van het type kankercel: niet-kleincellig longcarcinoom (NSCLC) en kleincellig longcarcinoom (SCLC)⁴. Kleincellig longcarcinoom komt minder vaak voor en groeit sneller dan niet-kleincellig longcarcinoom. Doordat kleincellig longcarcinoom snel deelt zaait het zich relatief snel uit naar andere delen van het lichaam. Vaak is kleincellig longcarcinoom bij diagnose al in een vergevorderd stadium. De belangrijkste risicofactor voor kleincellig longkanker is roken.

De ziektestadia van longcarcinoom lopen van I-IV, waar bij stadium I-III de ziekte lokaal groeit en bij stadium IV gemetastaseerd is. Stadiëring van longcarcinoom in Nederland gebeurt volgens de 9^e editie TNM classificatie⁵. Binnen deze classificatie zijn de factoren T1-IV voor grootte en verspreiding van de tumor, N0-3 voor betrokkenheid van lymfeklieren en M0-1 voor uitzaaiing van belang. Naast TNM stadiering is de *World Health Organization* (WHO) performance status de belangrijkste prognostische factor. Zowel TNM stadiering als WHO performance status worden in de Nederlandse richtlijn voor elke patiënt aanbevolen⁵. De WHO performance status lijkt uitwisselbaar met de *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) performance status; een 0-5 schaal die de invloed van de ziekte op het functioneren en dagelijkse activiteiten van kankerpatiënten beoordeelt. De tekstuele beschrijving van de 5 niveaus verschilt iets tussen de WHO en ECOG performance status.

Kleincellig longcarcinoom wordt ook onderverdeeld tussen beperkt stadium ziekte *limited stage SCLC* (LS-SCLC) en uitgebreide ziekte *extensive stage SCLC* (ES-SCLC). Bij LS-SCLC is de tumor beperkt tot één thoraxhelft en past binnen één radiotherapiebestralingsveld⁵. Het ziektestadium van deze patiënten is I-III. Het betreft ongeveer een derde van de gediagnosticeerde patiënten met kleincellig longkanker⁶.

De overige patiënten hebben ES-SCLC waar de tumor dermate gevorderd is dat deze niet meer past binnen één radiotherapiebestralingsveld en vaak al gemetastaseerd is.

1.2.2 Symptomen en ernst

De symptomen van longkanker zijn divers en betreffen aanhoudende hoest, (bloederig) slijm ophoesten, aanhoudende longontsteking, kortademigheid, heesheid zonder keelpijn, pijn op de borst, rugpijn of bij de schouders en zwelling in nek of gezicht. Indien er sprake is van uitzaaiingen kan er pijn zijn in verschillende delen van het lichaam, zoals botten of hersenen. De klachten hebben veel overlap met minder ernstige aandoeningen zoals bijvoorbeeld griep.

De prognose van LS-SCLC is slecht, maar aanzienlijk beter dan voor ES-SCLC. De best overeenkomende gegevens uit de Nederlandse Kankerregistratie (NKR) voor LS-SCLC zijn van niet-gemetastaseerde SCLC. Hier was de 5-jaars overleving (2015-2019) 41% bij stadium I, 26% bij stadium II en 20% bij stadium III⁷. Op basis van NKR gegevens 2015-2023 was de overleving 9-jaar na SCLC diagnose 24% bij stadium I, 18% bij stadium II en 12% bij stadium III. De best overeenkomende NKR gegevens voor ES-SCLC zijn die van gemetastaseerd (stadium IV) SCLC. Op basis van deze gegevens is na een jaar nog slechts 22% van de patiënten in leven en de 5-jaarsoverleving 2%.

1.2.3 Prevalentie en incidentie

Op basis van IKNL cijfers 2024 werd bij 1529 patiënten kleincellig longcarcinoom gediagnosticeerd⁸. Hiervan hadden 422 patiënten stadium I (49), II (56) of III (317) kanker. De 5-jaars prevalentie van alle kleincellig longkankerpatiënten was 1683 in 2024 en 1693 in 2025.

1.2.4 Standaardbehandeling of gebruikelijke behandeling

De behandeling van patiënten met beperkt stadium longcarcinoom (LS-SCLC) wordt beschreven in de richtlijn 'Kleincellig longcarcinoom' van de Nederlandse Vereniging van Artsen voor Longziekten en Tuberculose (NVALT)⁵. In deze richtlijn wordt de benaming LD voor *limited disease* aangehouden. Er wordt beschreven dat de behandeling volgens een LD principe vooral

afhangt van de mogelijkheden voor radiotherapie. De bijdrage van chirurgie bij de behandeling van kleincellig longkanker is beperkt, omdat het grootste deel van de kleincellige longcarcinomen ten tijde van de diagnose reeds gemetastaseerd is naar lymfeklieren of zich verspreid heeft via de bloedbaan. Chirurgie zou alleen bij een kleine subgroep met *very limited disease* (T1-2N0-1M0) mogelijk een voordeel kunnen bieden op de overleving. Voor patiënten in goede algemene conditie (WHO-performancestatus 0 tot 1) en met een adequate orgaanfunctie is gelijktijdige (concurrente) chemotherapie bestaande uit 4 kuren cisplatin-etoposide en radiotherapie aanbevolen. Thoracale bestraling zou binnen 30 dagen na het begin van de chemotherapie gestart moeten worden. Het aanbevolen bestralingsschema bestaat uit 3 weken tweemaal daags 30 fracties van 1,5 Gy. Wanneer concurrente chemoradiotherapie niet mogelijk is door bijvoorbeeld belangrijke co-morbiditeit kan een sequentieel schema van chemotherapie gevolgd door radiotherapie overwogen worden gezien dit een lagere toxiciteit heeft. Voor patiënten zonder ziekteprogressie en in goede algemene conditie wordt binnen 60 dagen na het beëindigen van de chemotherapie profylactische hersenbestraling aanbevolen.

De behandeling beschreven in de Nederlandse richtlijn komt grotendeels overeen met de adviezen voor LS-SCLC uit Europese ESMO richtlijn small-cell lung cancer (2021)⁹. Wel lijken de adviezen in de ESMO richtlijn strakker gebaseerd te zijn op de WHO performance status en leeftijd. Zo wordt bij PS 0-1 concurrente chemoradiotherapie aanbevolen en bij PS ≥ 2 sequentieel. Profylactische hersenbestraling wordt aanbevolen bij patiënten ≤ 70 jaar (PS 0-1 of PS 2) en als onderwerp voor samen beslissen bij een leeftijd van ≥ 70 jaar.

Voor durvalumab bij voorliggende indicatie is in december 2025 een CieBOM advies gepubliceerd⁶. In dit advies werd de ADRIATIC-studie die durvalumab na chemoradiotherapie bij LS-SCLC vergelijkt met placebo besproken. In dit CieBOM advies wordt aangegeven dat de in de ADRIATIC-studie gebruikte behandeling bestaande uit chemoradiotherapie met een platinumderivaat en etoposide met een cumulatieve radiotherapiedosis van 60 tot 66 Gy (bij eenmaal daags bestraling) of 45 Gy (bij tweemaal daags bestraling), eventueel gevolgd door profylactische hersenbestraling, overeenkomt met de huidige standaardbehandeling van LS-SCLC in Nederland. De CieBOM beschouwt de behandelintentie van chemoradiotherapie bij LS-SCLC als curatief en hanteert daarom de PASKWIL criteria 2025: curatieve behandeling.¹⁰

Op basis van de richtlijn en het CieBOM advies voor durvalumab bij LS-SCLC is er na chemoradiotherapie en eventuele profylactische hersenbestraling geen aanbevolen behandeling. Patiënten worden momenteel tot aan progressie actief gevolgd. Gezien de beoogde plaats van consolidatiebehandeling met durvalumab na voltooiën van chemoradiotherapie en eventuele profylactische hersenbestraling is, neemt het Zorginstituut actief volgen als vergelijkende behandeling mee in deze beoordeling.

2 Methode systematisch literatuuronderzoek

2.1 Vraagstelling

Voldoet durvalumab (Imfinzi®) bij beperkt stadium kleincellig longcarcinoom aan de stand van de wetenschap en praktijk?

2.1.1 PICO

Tabel 1 PICO

PICO	
Patiëntenpopulatie	Volwassenen met LS-SCLC bij wie de ziekte geen progressie heeft vertoond na platinabevattende chemoradiotherapie en eventuele profylactische hersenbestraling.
Interventie	Durvalumab intraveneus 1500 mg elke 4 weken
Controle-interventie	Actief volgen
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	Ten minste 30 maanden op basis van de mediane OS van tweemaal daagse chemoradiotherapie in de CONVERT trial ¹¹ .

2.1.2 Studieopzet en passend onderzoek

Uit de door het Zorginstituut gehanteerde passend onderzoeksvragenlijst komt naar voren dat gerandomiseerd, vergelijkend onderzoek (RCT) wenselijk en haalbaar is om de effectiviteit van durvalumab t.o.v. actief volgen aan te tonen.

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 algehele overleving (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 surrogaatuitkomstmaat voor overleving. Bij patiënten met LS-SCLC is de behandelintentie in het CieBOM advies als curatief aangemerkt. Op basis van NKR data (2015-2019) is er een kleine groep stadium I-III SCLC patiënten die na 9 jaar nog in leven is (24% bij stadium I, 18% bij stadium II en 12% bij stadium III). Chemoradiotherapie bij LS-SCLC is ondanks het lage percentage met langdurige overleving voor het Zorginstituut wel een behandeling met curatieve intentie. Aanvullende consolidatietherapie met durvalumab kan daarom beoordeeld worden met de PASKWIL2025 criteria curatieve behandeling.

In de curatieve setting is *disease-free survival* (DFS) doorgaans de gangbare surrogaatuitkomstmaat voor overleving. Echter wordt bij longkanker in de curatieve setting ook progressie-vrije overleving (PFS) gebruikt. In het CieBOM advies van durvalumab bij stadium III niet-kleincellig longcarcinoom wordt vermeld dat DFS geen gangbaar eindpunt is gezien er bij chemoradiatie altijd zichtbare afwijkingen blijven, waarbij het niet te bepalen is of dit tumorresidu is of radiatie-effect¹².

Klinische relevantiegrens: voor de beoordeling van oncologische behandelingen met curatieve intentie gebruikt het Zorginstituut de PASKWIL2025-criteria curatieve behandeling¹⁰. De klinische relevantiegrens is gedefinieerd als een absoluut verschil in OS winst van $\geq 5\%$, of $\geq 3\%$ én een HR voor OS $< 0,7$. Voorlopige beoordeling op DFS is mogelijk bij een HR $< 0,6$.

Kwaliteit van leven

Kwaliteit van leven is voor het Zorginstituut een cruciale uitkomstmaat. Een veelgebruikt instrument voor de generieke kwaliteit van leven is de EuroQol 5 dimensies 5 levels vragenlijst (EQ-5D-5L). In de EQ-5D wordt de levenskwaliteit beoordeeld in vijf dimensies (mobiliteit, zelfzorg, gebruikelijke activiteiten, pijn/ongemak en angst/depressie). Ook is voor kanker de *European Organisation for the Research of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30* EORTC QLQ-C30 vragenlijst beschikbaar en de longkanker specifieke variant QLQ-LC13.

Klinische relevantiegrens: elke kwaliteit van leven instrument heeft zijn eigen klinische relevantiegrens. Op de EQ-5D is voor kanker het minimale klinisch relevante verschil 0,08 op basis van de UK-index scores. Voor de EORTC QLQ-C30 wordt doorgaans een verschil van 10 punten of meer als MID aangehouden¹³. Recent zijn voor de QLQ-C30 en QLQ-LC13 per onderdeel MID's op patiëntniveau en groepsniveau onderzocht^{14, 15}. Voor het Global Health Status onderdeel werd een MID op groepsniveau van 4 (Musoro et al. 2023) of 6 (Dirnberger et al. 2026) voorgesteld.

Ongunstige effecten

Het Zorginstituut neemt voor de ongunstige effecten de incidentie van ernstige ongunstige effecten en het aantal stakers door ongunstige effecten mee als cruciale uitkomstmaat.

Klinische relevantiegrens: default klinische relevantiegrens

Voor de uitkomstmaten waarvoor geen gepubliceerde of door de beroepsgroep vastgestelde en gedragen minimal important differences (MIDs) 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 februari 2026 een literatuursearch gedaan naar publicaties over durvalumab bij LS-SCLC. De exacte zoekstrategie is weergegeven in bijlage 1.

Verder is bij de beoordeling gebruik gemaakt van de Samenvatting van de productkenmerken (SPC) van het registratiedossier en de European Public Assessment Report (EPAR) van de European Medicines Agency (EMA).

2.3 Selectiecriteria

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

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

Klinische studies die durvalumab onderzoeken.

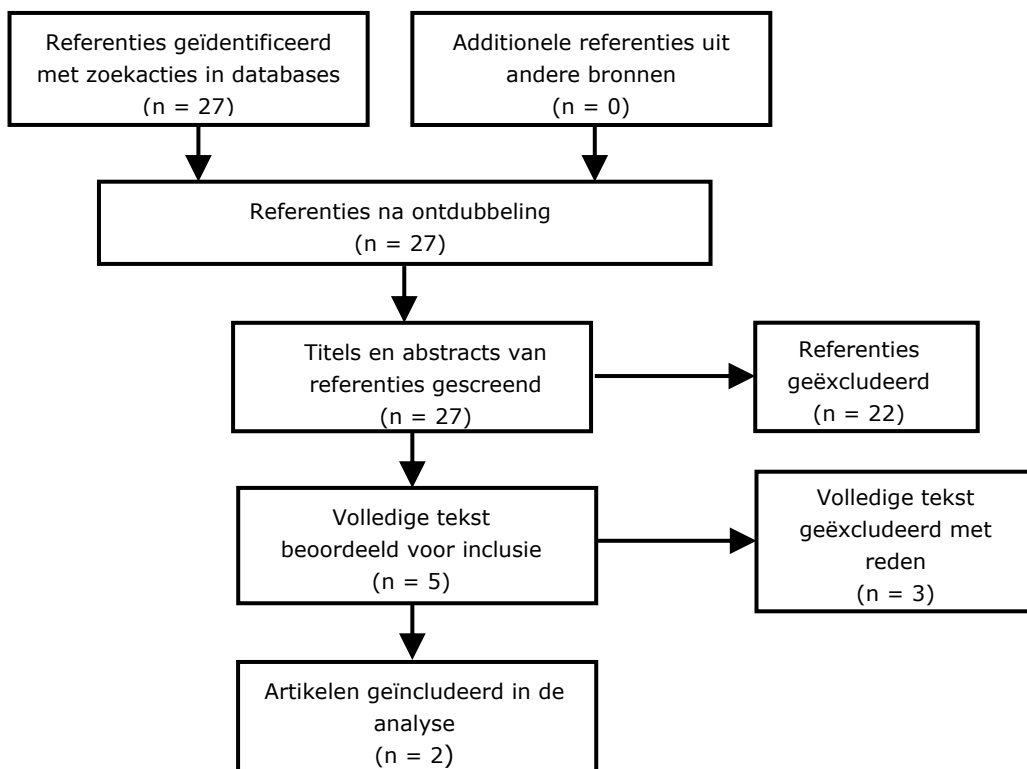
Het volgende exclusie criterium is gebruikt bij de selectie van artikelen:

Congresbijdragen, niet systematische (narrative) reviews, niet Engelstalige bronnen.

3 Resultaten

3.1 Resultaten literatuursearch

De zoekstrategie resulteert in 27 referenties, waarvan 2 gepubliceerde studies voldeden aan de inclusiecriteria. De hierna volgende PRISMA flowchart geeft het selectieproces weer.



De kenmerken van de geselecteerde studies zijn weergegeven in bijlage 2. De geëxcludeerde studies zijn weergegeven in bijlage 3. De geïncludeerde richtlijnen en overige bronnen zijn weergegeven in bijlage 4.

3.2 Kenmerken geïncludeerde studies

3.2.1 *Durvalumab t.o.v. actief volgen (ADRIATIC studie)*

De hoofdresultaten van de ADRIATIC studie zijn gepubliceerd in Cheng et al (2024)¹⁶. Kwaliteit van leven uitkomsten uit de ADRIATIC studie zijn gepubliceerd in Novello et al. (2026)¹⁷.

De ADRIATIC studie was een gerandomiseerde dubbelblinde fase 3 studie die durvalumab onderzocht t.o.v. placebo en durvalumab + tremelimumab. Inclusie van patiënten liep van september 2018 t/m augustus 2021 in meerdere centra in Azië, Europa, Noord-Amerika en Zuid-Amerika. Patiënten die voldeden aan de inclusiecriteria waren ten minste 18 jaar oud, hadden een WHO performance status van 0 of 1 en histologisch of cytologisch gedocumenteerde beperkt stadium kleincellig longcarcinoom (LS-SCLC) in stadium I II of III, waarvan patiënten met stadium I of II medisch inoperable ziekte moesten hebben volgens de *AJCC Cancer Staging Manual, 8th edition* of de *Staging Manual in Thoracic Oncology*. Ook moesten patiënten progressievrij zijn na definitieve concurrente chemoradiotherapie. Chemoradiotherapie werd gezien als concurrent als radiotherapie voor het einde van de tweede cyclus chemotherapie begonnen was. Profylactische bestraling van de hersenen (PCI) na chemoradiotherapie en voor randomisatie was toegestaan.

Exclusiecriteria waren eerdere pneumonitis van graad 2 of hoger, een nog niet verholpen ongunstig effect van graad 2 of hoger en het hebben van zowel kleincellig en grootcellig longcarcinoom.

Initieel werden 730 patiënten 1:1:1 gerandomiseerd naar durvalumab, durvalumab-tremelimumab of placebo. Na een amendement in november 2020 werd dit veranderd en werden aanvullend 124 patiënten 1:1 gerandomiseerd naar durvalumab en placebo. In totaal 264 patiënten werden geïncludeerd in de durvalumab-arm en 266 patiënten in de placebo-arm. Randomisatie vond plaats binnen 42 dagen na het voltooien van chemoradiotherapie en eventuele PCI.

Bij randomisatie werd gestratificeerd naar ziektestadium (I, II of III) en het eerder ontvangen van PCI (wel/niet).

Patiënten in de durvalumab-arm ontvingen 1500 mg durvalumab en tremelimumab-placebo elke 4 weken voor 4 doseringen, waarna patiënten overgingen naar 1500 mg durvalumab elke 4 weken. In de placebo-arm ontvingen de patiënten zowel een durvalumab-placebo als een tremelimumab-placebo volgens hetzelfde schema als de durvalumab arm. De maximale behandelperiode was 24 maanden of tot aan ziekteprogressie of onaanvaardbare toxiciteit. Er werd aangenomen dat in deze 24 maanden de kans op terugval het hoogst was. Cross-over naar durvalumab bij progressie was niet toegestaan voor de placebogroep.

Het co-primaire eindpunt was algehele overleving (OS) en progressie-vrije overleving (PFS) voor de durvalumab-arm t.o.v. de placebo-arm. PFS werd bepaald op basis van geblindeerde onafhankelijke centrale review volgens de Response Evaluation Criteria in Solid Tumors versie 1.1 (RECIST v 1.1). Secundaire eindpunten waren o.a. objectieve respons rate, PFS rate op 18 en 24 maanden en OS rate op 24 en 36 maanden. Kwaliteit van leven werd gemeten met o.a. de EORTC QLQ-C30 en QLQ-LC13 en EQ-5D-5L instrumenten. De EQ-5D-5L resultaten zijn niet opgenomen in de PRO publicatie van Novello et al. (2026).

Initieel was het primaire eindpunt PFS voor durvalumab t.o.v. placebo en durvalumab t.o.v. durvalumab-tremelimumab. Echter werd dit per amendement 13 november 2020 veranderd naar het eerder besproken co-primaire eindpunt, tezamen met het 1:1 randomiseren van patiënten naar de durvalumab en placebo groepen. De resultaten van durvalumab t.o.v. durvalumab en tremelimumab waren na dit amendement secundair gemaakt, zijn nog niet bekend gemaakt en maken geen onderdeel uit van deze beoordeling. De beschreven reden voor het amendement is dat in de studie van durvalumab bij *extended stage* SCLC geen voordeel in overleving werd gezien voor durvalumab t.o.v. durvalumab en tremelimumab.

Er werd voor het co-primaire eindpunt OS berekend dat bij de finale analyse 348 patiënten zouden moeten overlijden in de durvalumab-arm en placebo-arm om met 80% power een HR voor OS van 0,73 te kunnen aantonen. Er werden twee OS interim analyses gepland, de eerste bij de PFS interim-analyse als ongeveer 242 patiënten overleden zullen zijn in de durvalumab-arm en placebo-arm, en de tweede als ongeveer 299 patiënten overleden zijn in de durvalumab-arm en placebo-arm. Voor het co-primaire eindpunt PFS werd berekend dat er 370 PFS events moeten plaatsvinden om met 90% power een PFS HR van 0,65 te kunnen aantonen. Een interim analyse werd gepland als ongeveer 308 PFS events hadden plaatsgevonden.

De tweezijdige alfa van 0,05 werd verdeeld tussen OS (0,045) en PFS (0,005) volgens de Lan-DeMets methode, welke wordt beschreven als een benadering van de O'Brien-Fleming methode. De alfa voor OS en PFS werd verdeeld over de interim- en finale analyses van OS (3) en PFS (2). Volgens de gebruikte interim-analyse methode kon bij statistisch significante resultaten voor OS ofwel PFS de alfa hergebruikt worden om OS of PFS te testen bij een alfa van 0,05.

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

3.3 Gunstige effecten interventie

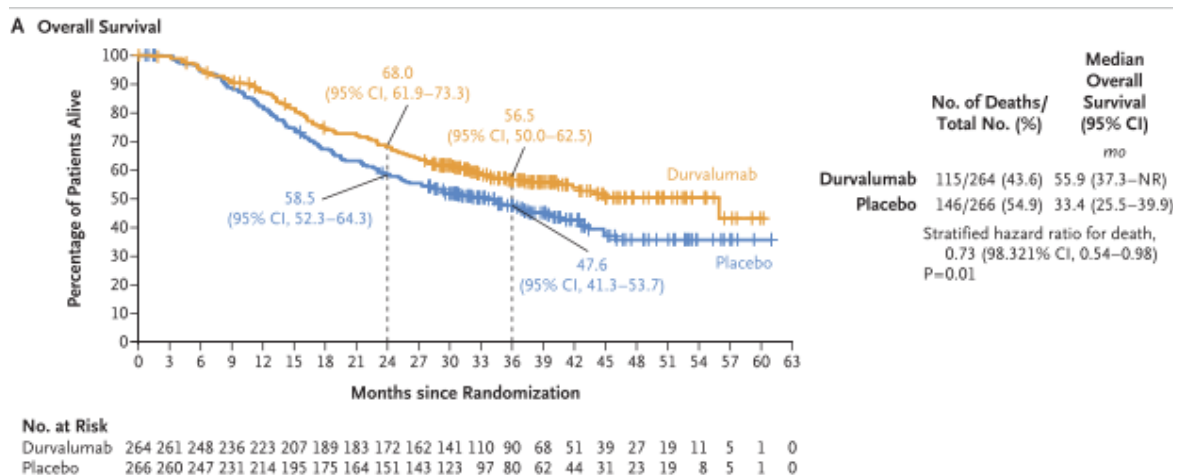
Het risico op bias van de studies is beoordeeld aan de hand van een vragenlijst passend bij de onderzoeksopzet. In dit rapport is de volgende checklist gebruikt: Cochrane risk of bias tool.

De beoordeling van het risico op bias staat in bijlage 6. De effecten van de interventie en de kwaliteit van de evidence zijn samengevat in het *GRADE evidence* profiel (bijlage 7). De kwaliteit van de evidence is beoordeeld aan de hand van de GRADE methode. Bij GRADE wordt de kwaliteit van bewijs per uitkomstmaat bepaald, en is, naast risk of bias, een aantal factoren van

belang: inconsistentie, indirect bewijs, onnauwkeurigheid en publicatiebias. Wanneer één of meer van deze factoren aanwezig zijn, kan de kwaliteit van bewijs met één of twee niveaus per uitkomstmaat worden verlaagd. Dit resulteert in een gradering van de kwaliteit van bewijs: deze kan hoog, redelijk, laag of zeer laag zijn.

Overleving

Overleving werd in de ADRIATIC studie gemeten als OS. 264 patiënten werden behandeld met durvalumab en 266 patiënten met placebo. OS gegevens ten tijde van DCO1 zijn gepubliceerd in Cheng et al. (2024)¹⁶. Ten tijde van DCO1 waren na mediane follow-up van 37,2 maanden 261 patiënten overleden, 115/264 (43,6%) in de durvalumab arm en 146/266 (54,9%) in de placebo arm. De informatiefraction voor OS bij DCO1 was met 261/348 geplande events 75%. Vroege censurering van patiënten lijkt op basis van de Kaplan-Meier grafiek beperkt (figuur 1). De HR voor OS was 0,73 (98,321%BI: 0,54; 0,98). Het absolute verschil in OS winst was 8,9% voor durvalumab t.o.v. placebo. De mediane OS was 55,9 (95%-BI: 37,3; niet bereikt) maanden in de durvalumab arm en 33,4 (95%-BI: 25,5; 39,9) maanden in de placebo-arm.



Figuur 1: Kaplan-Meier grafiek voor de OS van durvalumab t.o.v. placebo bij DCO1 van de ADRIATIC studie (Cheng et al. 2024)

Het absolute verschil van 8,9% in OS winst op 36 maanden voldoet aan de PASKWIL criteria 2025: curatieve behandelingen van >5%. Er is in de GRADE conclusie afgewaardeerd voor onnauwkeurigheid en indirectheid.

GRADE-conclusie: durvalumab resulteert mogelijk (bewijs van lage kwaliteit) in een klinisch relevante verlaging van de kans op sterfte t.o.v. actief volgen.

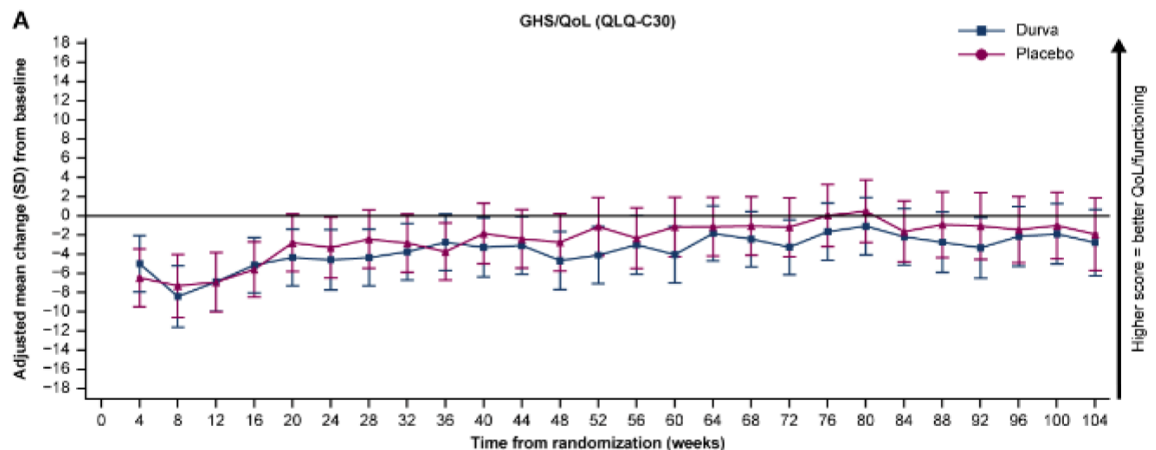
Kwaliteit van leven

In de publicatie van Novello et al. (2026) zijn de EORTC QLQ-C30 en QLQ-LC13 resultaten van de ADRIATIC studie gerapporteerd¹⁷. De vragenlijsten werden afgenomen op baseline tot progressie, dood of 24 maanden. De kwaliteit van leven uitkomsten waren vooraf gespecificeerde secundaire eindpunten, maar maakten geen onderdeel uit van de multiple-testing procedure. Er zijn om deze reden geen p-waarden gerapporteerd. Baseline gegevens waren beschikbaar voor ~80% van de patiënten in zowel de durvalumab- als placebo-arm. Voor zowel de QLQ-C30 en de QLQ-LC13 bleef het percentage patiënten dat de vragenlijsten invulde >70% tot ten minste week 16, >60% tot ten minste week 36 en >50% tot ten minste week 84. Op week 104 had 51% van de patiënten in de durvalumab-arm beide vragenlijsten ingevuld en in de placebo-arm 47,7% de QLQ-C30 en 48,5% de QLQ-LC13. De gemiddelde baseline kwaliteit van leven in zowel de durvalumab-arm en placebo-arm was op beide vragenlijsten hoog. Het verschil t.o.v. baseline op de QLQ-C30 global health score (GHS) voor de durvalumab-arm en placebo-arm over tijd (0-104 weken vanaf randomisatie) is weergegeven in Figuur 2.

Het gemiddelde verschil op de QLQ-C30 global health score (GHS) voor durvalumab t.o.v. placebo was -1,1 punten (95%-BI: -3,72; 1,50). Dit verschil is kleiner dan de klinische relevantiegrens van 10 punten verschil. Er is in de GRADE beoordeling afgewaardeerd voor risk of bias en indirectheid.

Op de overige gerapporteerde QLQ-C30 en QLQ-LC13 instrumenten werden ook geen klinisch relevante verschillen geobserveerd voor durvalumab t.o.v. placebo.

GRADE-conclusie: er zijn geen aanwijzingen (bewijs van lage kwaliteit) dat durvalumab resulteert in een klinisch relevant effect op de kwaliteit van leven t.o.v. actief volgen.



Figuur 2: gemiddeld verschil t.o.v baseline in QLQ-C30 GHS score over tijd (0-104 weken vanaf randomisatie) voor de durvalumab-arm (blauw) en placebo-arm (paars) (Novello et al. 2026 supplementary information).

3.3.1 Overige overwegingen

Subgroepanalyses

In de ADRIATIC studie werd gestratificeerd naar ziektestadium (I, II of III) en het ontvangen van profylactische hersenbestraling (wel/niet). Resultaten van de OS-subgroepanalyses in de ADRIATIC studie zijn weergegeven in Figuur 2.

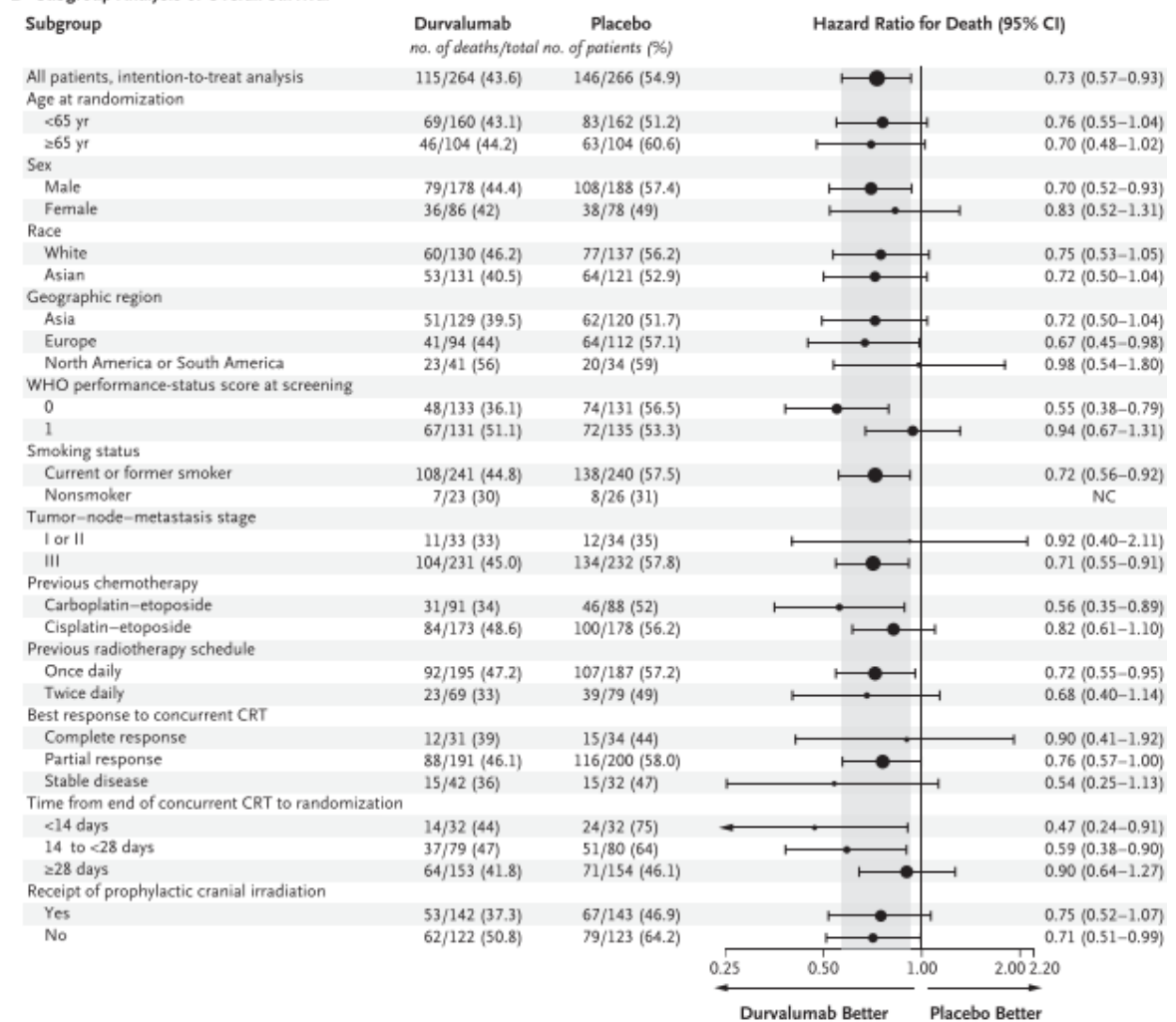
In de subgroepanalyse naar ziektestadium is het OS-effect in de stadium I of II subgroep onduidelijk. Echter is het aantal patiënten klein en het 95%-BI breed.

Het OS-effect van durvalumab t.o.v. actief volgen is vergelijkbaar in de subgroep van patiënten die wel of geen profylactische hersenbestraling ontvingen.

Een ander afwijkend resultaat zijn de subgroepanalyse naar WHO performance status (0 of 1). Het OS-effect van durvalumab lijkt duidelijker in de 0-subgroep dan de 1-subgroep, maar het 95%-BI is breed.

Er lijkt een trend te zijn voor een hoger OS-effect voor patiënten die durvalumab behandeling sneller initieerden na beëindigen van chemoradiotherapie. Zo is de puntschatter van de effecten in de <14 dagen subgroep hoger dan de 14-28 dagen subgroep en de ≥28 dagen subgroep.

B Subgroup Analysis of Overall Survival



Figuur 2: OS subgroepanalyses van de ADRIATIC studie bij DCO 1 (Cheng et al. (2024))¹⁶.

Representativiteit ADRIATIC studie t.o.v. NL praktijk

In de ADRIATIC studie was ongeveer 69% man. Hoewel in het verleden kleincellig longcarcinoom vaker bij mannen dan bij vrouwen werd gediagnosticeerd is de algemene incidentie van kleincellig longcarcinoom in Nederland sinds 2014 vergelijkbaar voor beide geslachten. Op basis van IKNL gegevens zijn de overlevingspercentages van vrouwen vanaf diagnose numeriek iets hoger dan voor mannen. In de subgroepanalyse naar geslacht van de ADRIATIC studie is geen duidelijk verschil in OS-effect voor man of vrouw te observeren. In de ADRIATIC studie werden alleen patiënten geïnccludeerd die eerder concurrente chemoradiotherapie hadden ontvangen. De frequentie kon eenmaal daags of tweemaal daags zijn. In Nederland is de voorkeursbehandeling voor patiënten met WHO performance status 0 of 1 tweemaal daagse concurrente chemoradiotherapie. Echter zal er op basis van de geregistreerde indicatie en de plaatsbepaling waarschijnlijk ook een minder fitte patiëntgroep die sequentiele chemoradiotherapie heeft ontvangen en/of een WHO performance status van 2 of meer heeft in aanmerking komen voor consolidatiebehandeling met durvalumab. Deze patiëntgroep was echter geen onderdeel van de ADRIATIC studie.

Na het voltooien van chemoradiotherapie wordt o.b.v. de Nederlandse richtlijn voor alle patiënten in goede conditie profylactische hersenbestraling (PCI) aanbevolen. Gezien de ADRIATIC studie alleen patiënten includeerde met een WHO performance status van 0 of 1 lijkt het percentage van 53,8% dat wel profylactische hersenbestraling ontving aan de lage kant. Volgens een publicatie van Damhuis et al. (2018) op basis van NKR gegevens 2010–2014 onderging 79% van de LS-SCLC patiënten PCI. Op basis van een andere NKR studie door Tomassen et al. (2021) was het percentage LS-SCLC patiënten zonder hersenmetastasen dat

PCI onderging na chemotherapie in Nederland in 2017-2018 gedaald naar ongeveer 50% door verandering in klinische praktijk. Dit percentage is wel vergelijkbaar met het percentage in de ADRIATIC studie.

Het relatieve OS-effect van durvalumab t.o.v. actief volgen o.b.v. de subgroepanalyse naar profylactische hersenbestraling is vergelijkbaar voor patiënten die wel of geen profylactische hersenbestraling ontvingen.

De ADRIATIC studie was een multicenter studie die patiënten uit Azië, Europa en de Amerikaanse continenten includeerden. Het percentage Westerse patiënten is om deze reden lager dan in Nederland. In de subgroepanalyse naar ras werd een vergelijkbaar OS-effect geobserveerd voor de witte subgroep en de Aziatische subgroep.

Ten tijde van DCO1 hadden 95 patiënten (36,0%) in de durvalumab arm en 127 (47,7%) patiënten in de actief volgen arm van de ITT populaties een vervolgbehandeling ondergaan. Voor respectievelijk 82 (31,1%) en 114 (42,9%) patiënten was de eerstvolgende behandeling een behandeling bestaande uit chemotherapie en voor respectievelijk 17 (6,4%) en 31 (11,7%) patiënten was een immuuntherapie de eerstvolgende vervolgbehandeling. In Nederland krijgen patiënten bij een recidief een tweedelijnsbehandeling met chemotherapie aangeboden, wat grotendeels overeenkomt met de ADRIATIC studie waarin 88% van de eerstvolgende behandelingen chemotherapie was.

Voor ES-SCLC is in Nederland 4-6 cycli combinatie chemotherapie de standaardbehandeling. Immuuntherapie maakt nog geen onderdeel uit van de standaardbehandeling. Wel beoordeeld het Zorginstituut momenteel immuuntherapie voor ES-SCLC.

Het is momenteel niet duidelijk of patiënten die voor LS-SCLC met durvalumab zijn behandeld bij progressie naar ES-SCLC wederom in aanmerking komen voor immunotherapie (serplulimab of durvalumab). Er is geen bewijs voor effectiviteit van herbehandeling met immunotherapie (serplulimab of durvalumab) bij progressie naar ES-SCLC na eerdere behandeling met durvalumab voor LS-SCLC.

Een klinische studie die de behandelpraktijk in Nederland voor introductie van durvalumab weergeeft is de CONVERT trial (Faivre-Finn 2017)¹¹. In deze studie werd tweemaal daagse concurrente chemoradiotherapie vergeleken met eenmaal daags. De populatie was 96% wit, 96% ECOG 0 of 1 en ~82,5% had profylactische hersenbestraling ondergaan. De mediane OS in de eenmaal daagse arm was 25 maanden (95%-BI: 21; 31) en 30 maanden in de tweemaal daagse arm (95%-BI: 24; 34). Dit is lager dan de mediane OS in de actief volgen arm van de ADRIATIC studie van 33,4 (95%-BI: 25,5; 39,9), maar valt binnen het 95%-BI.

Effectiviteit atezolizumab LS-SCLC

Durvalumab is de eerste PD-L1 remmer geregistreerd voor de behandeling van LS-SCLC. In 2026 zijn ook fase 3 resultaten van atezolizumab bij LS-SCLC gepubliceerd (Higgins et al. 2026)¹⁸. Atezolizumab heeft een vergelijkbaar werkingsmechanisme als durvalumab en behoort ook tot de klasse PD-L1 remmers. Atezolizumab behaalde in deze fase 3 RCT als toevoeging aan concurrente chemoradiotherapie en adjuvante consolidatiebehandeling geen overlevingsvoordeel t.o.v. chemoradiotherapie alleen (HR voor OS 1,03 (95%BI: 0,80; 1,32)).

3.4 Ongunstige effecten

Gezien durvalumab is vergeleken met actief volgen is er geen vergelijking op basis van de algemene bijwerkingsprofielen gemaakt. De voornaamste bijwerkingen van durvalumab monotherapie op basis van een veiligheidspopulatie van 4642 patiënten met verschillende tumortypes beschreven in de SmpC betreffen: hoest, diarree, rash, artralgie, pyrexie, buikpijn, infecties van de bovenste luchtwegen, pruritus en hypothyreoïdie¹⁹.

Ernstige ongunstige effecten

In de ADRIATIC studie werden ernstige ongunstige effecten (inclusief uitkomst dood) bijgehouden in de veiligheidspopulatie. In de durvalumab arm hadden 78/262 (29,8%) van de patiënten een ernstig ongunstig effect en 64/265 (24,2%) van de patiënten in de placebo arm. Het Zorginstituut heeft voor dit verschil een relatief risico (RR) berekend van 1,23 (95%-BI:

0,93; 1,64). Dit verschil is kleiner dan de default klinische relevantiegrens van een RR van 1,25. Er is in de GRADE beoordeling afgewaardeerd voor onnauwkeurigheid en indirectheid.

Ongunstige effecten met de uitkomst dood kwamen voor in 7/262 (2,7%) van de patiënten in de durvalumab arm en 5/265 (1,9%) van de patiënten in de placebo-arm. Twee (0,8%) van deze overlijdens werden door de onderzoekers aangemerkt als mogelijk interventie-gerelateerd, beide in de durvalumab arm.

GRADE-conclusie: er zijn weinig aanwijzingen (bewijs van lage kwaliteit) dat durvalumab resulteert in een klinisch relevant effect op de kans op een ernstig ongunstig effect t.o.v. actief volgen.

Stakers als gevolg van ongunstige effecten

In de veiligheidspopulatie van de ADRIATIC studie staakten 43/262 (16,4%) van de patiënten in de durvalumab arm de behandeling door een ongunstig effect t.o.v. 28/265 (10,6%) van de patiënten in de placebo arm. Het Zorginstituut heeft voor dit verschil een RR van 1,55 (95%-BI: 1,00; 2,42) berekend. Dit verschil is groter dan de default klinische relevantiegrens. Er is in de GRADE beoordeling afgewaardeerd voor onnauwkeurigheid en indirectheid.

GRADE-conclusie: durvalumab resulteert mogelijk (bewijs van lage kwaliteit) in een klinisch relevante verhoging van de kans op het staken van de behandeling door een ongunstig effect t.o.v. actief volgen.

3.4.1 Overige overwegingen

Interventie-gerelateerde ernstige ongunstige effecten

Ernstige ongunstige effecten die door onderzoekers werden aangemerkt als gerelateerd aan de behandeling kwamen voor in 32/262 (12,2%) van de patiënten in de durvalumab arm en 17/265 (6,4%) van de patiënten in de placebo-arm. Het Zorginstituut heeft voor dit verschil een RR van 1,90 (95%-BI: 1,08; 3,34) berekend, welke groter is dan de default klinische relevantiegrens.

Veiligheidspopulatie durvalumab in meerdere tumorsoorten.

In de EPAR van durvalumab worden de resultaten van een veiligheidspopulatie van durvalumab gebruik in verschillende tumorsoorten besproken (n=4642). Deze resultaten waren overeenkomend met het veiligheidsprofiel als geobserveerd in de ADRIATIC studie. Wel was er een hogere frequentie van long-gerelateerde ongunstige effecten in de ADRIATIC studie t.o.v. de veiligheidspopulatie, wat verklaard kan worden door de setting met een voorbehandeling met chemoradiotherapie.

3.5 Ervaring

De ervaring met durvalumab. is weergegeven in tabel 2.

Tabel 2: Ervaring met durvalumab.

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

3.6 Toepasbaarheid

Uitgebreide informatie over de toepasbaarheid van durvalumab is te vinden in de SmPC¹⁹. De belangrijkste overwegingen voor de toepasbaarheid van durvalumab betreffen voorzorgen aangaande immuungemedieerde aandoeningen, pneumonitis en radiatiepneumonitis.

3.7 Gebruiksgemak

Het gebruiksgemak van durvalumab is weergegeven in tabel 3

Tabel 3: Gebruiksgemak van durvalumab

<i>durvalumab</i>	
Toedieningswijze	Intraveneus infuus
Toedieningsfrequentie	1500mg elke 4 weken voor maximaal 24 maanden

4 Eindbeoordeling

4.1 Bespreking relevante aspecten

4.1.1 *Geregistreerde indicatie, plaatsbepaling en claim van registratiehouder*

Durvalumab (Imfinzi®) is als monotherapie geregistreerd voor de behandeling van volwassenen met kleincellige longkanker in een beperkt stadium (LS-SCLC) bij wie de ziekte geen progressie heeft vertoond na platinabevattende chemotherapie met radiotherapie. Op basis van het CieBOM advies voor durvalumab zal behandeling plaatsvinden na chemoradiotherapie én eventueel profylactische hersenbestraling als deze geïndiceerd is. De registratiehouder claimt voor deze indicatie een meerwaarde t.o.v. actief volgen.

4.1.2 *Werkingsmechanisme*

Durvalumab is een immuuntherapie behorende tot de klasse PD-L1 remmers. Durvalumab is de eerste immuuntherapie geregistreerd voor LS-SCLC.

4.1.3 *Effectiviteitsargumenten*

Durvalumab resulteert op basis van de interim-analyse DCO1 van de ADRIATIC studie mogelijk in een klinisch relevante verlaging van de kans op sterfte t.o.v. actief volgen (bewijs van lage kwaliteit). De grootste onzekerheid omtrent de OS-winst van durvalumab t.o.v. actief volgen betreft onnauwkeurigheid gezien de 95%-BI's van de OS-rate op 36 maanden voor durvalumab en actief volgen deels overlappen. Een 95%-BI voor het verschil in OS-rate van durvalumab t.o.v. actief volgen ontbreekt. Gezien het verschil met 8,9% ruim hoger is dan de klinische relevantiegrens van 5% of hoger en de overlap in de 95%-BI's van durvalumab en actief volgen op 36 maanden gering is heeft het Zorginstituut wel voldoende vertrouwen dat durvalumab t.o.v. actief volgen resulteert in een klinisch relevante OS-winst.

Hoewel DCO1 een interim-analyse betreft was de informatiefraction met 261/348 geplande OS events reeds 75%. Er zijn volgens het statistisch plan van de ADRIATIC studie nog twee OS-analyses gepland, een tweede interimanalyse en de finale analyse. Het moment van deze volgende analyses is event-afhankelijk. Het is de inschatting van de registratiehouder dat de eerstvolgende OS-analyse verwacht wordt in de 2^e helft van 2027. Het Zorginstituut acht de momenteel beschikbare gegevens voldoende matuur voor een conclusie over het effect van durvalumab op de overleving.

Op basis van de beschikbare kwaliteit van leven gegevens (EORTC QLQ-C30 en QLQ-LC13) zijn er geen aanwijzingen dat durvalumab tot aan progressie, dood of maximaal 24 maanden een effect op de kwaliteit van leven heeft (bewijs van lage kwaliteit). De EQ-5D-5L gegevens zijn wel gemeten maar niet gepubliceerd. Op basis van de beschikbare EORTC QLQ-C30 en QLQ-LC13 gegevens zijn er echter geen aanwijzingen dat durvalumab een effect heeft op de kwaliteit van leven.

Qua ongunstige effecten zijn er weinig aanwijzingen dat durvalumab een klinisch relevant effect op de kans op een ernstig ongunstig effect t.o.v. actief volgen heeft, hoewel de puntschatter erg dicht bij de grens van klinische relevantie (1,25) ligt 1,23 (95%-BI (0,93; 1,64)). Daarom is ook gekeken naar de ernstige ongunstige effecten die door de onderzoekers werd aangemerkt als interventie-gerelateerd waar het RR voor durvalumab t.o.v. actief volgen 1,90 (95%-BI: 1,08; 3,34) is.

Durvalumab resulteert mogelijk ook in een klinisch relevant hogere kans op het staken van de behandeling door een ongunstig effect t.o.v. actief volgen.

Het Zorginstituut concludeert op basis van deze gegevens dat er bij behandeling met durvalumab een toename van het risico op (ernstige) toxiciteit is.

4.1.4 *Passend onderzoek argumenten*

De opzet van het uitgevoerde onderzoek is passend gezien de ADRIATIC studie een placebo-gecontroleerde gerandomiseerde dubbelblinde klinische studie is van durvalumab monotherapie

t.o.v. actief volgen/placebo en durvalumab-tremelimumab. Alleen de vergelijking voor durvalumab t.o.v. actief volgen is voor deze beoordeling van belang. Er is op 13 november 2020 een belangrijk amendement geweest die de vergelijkingen t.o.v. durvalumab+tremelimumab secundaire eindpunten maakte, het primaire eindpunt veranderde van PFS naar een co-primair eindpunt van zowel OS en PFS en de studie uitbreidde met 124 patiënten die 1:1 werden gerandomiseerd naar durvalumab en placebo. Gezien in deze beoordeling durvalumab monotherapie wordt beoordeeld, het amendement OS als co-primair eindpunt toevoegde voor de vergelijking durvalumab t.o.v. placebo en het aantal patiënten in de studie uitbreidde ziet het Zorginstituut het amendement niet als een belangrijke beperking voor de vergelijking van durvalumab t.o.v. actief volgen op OS in de ADRIATIC studie.

Na het voltooien van chemoradiotherapie wordt in Nederland voor LS-SCLC patiënten in goede conditie PCI aanbevolen. PCI voor randomisatie was in de ADRIATIC studie toegestaan en een stratificatiefactor bij randomisatie. Na een eventuele PCI worden patiënten momenteel actief gevolgd tot aan progressie. Het percentage patiënten dat PCI had ondergaan in de ADRIATIC studie leek aan de lage kant in vergelijking met het advies in de richtlijn, echter is dit percentage op basis van NKR gegevens vergelijkbaar met de Nederlandse praktijk. Ook werd in de subgroepanalyse naar PCI (wel/niet) een vergelijkbaar effect gezien voor durvalumab t.o.v. placebo in beide subgroepen. Op basis van dit resultaat lijkt durvalumab even effectief in patiënten die wel of geen PCI hebben ondergaan. Het Zorginstituut vindt de ADRIATIC studie om deze redenen voldoende representatief voor de Nederlandse praktijk. Dit is in lijn met het CieBOM advies van durvalumab bij LS-SCLC.

Wel is er voor het Zorginstituut onzekerheid over een mogelijk bredere patiëntgroep die in de Nederlandse praktijk met durvalumab behandeld zal kunnen worden. In Nederland is het voorkeurs chemoradiotherapieschema concurrent voor alle fitte patiënten (WHO PS 0 of 1). Er wordt alleen sequentieel behandeld als concurrent niet verdragen wordt. In de ADRIATIC studie werden alleen patiënten geïncludeerd na concurrente chemoradiotherapie en een WHO performance status van 0 of 1. In de Nederlandse praktijk zullen op basis van de geregistreerde indicatie en de plaatsbepaling echter ook patiënten na sequentiële chemoradiotherapie en/of een WHO performance status van 2 of hoger met durvalumab behandeld kunnen worden. Deze patiënten maakten geen onderdeel uit van de ADRIATIC studie. Het is op basis van de beschikbare gegevens niet vast te stellen of deze patiënten ook baat hebben bij behandeling met durvalumab. Voor deze onzekerheid is afwaardeerd voor indirectheid in de GRADE beoordeling. De eindconclusie is om deze reden beperkt naar patiënten met WHO performance status 0-1 die eerder concurrente chemoradiotherapie hebben ondergaan, conform de inclusiecriteria van de ADRIATIC studie.

4.1.5 Medische argumenten

Op basis van IKNL gegevens is de 5-jaars overleving bij niet gemetastaseerde SCLC 41% bij stadium I, 26% bij stadium II en 20% bij stadium III. De overleving 9-jaar na diagnose is 24% bij stadium I, 18% bij stadium II en 12% bij stadium III.

Op basis van de CONVERT studie (Faivre-Finn 2017) was de mediane OS voor LS-SCLC patiënten na eenmaal dagse chemoradiotherapie 25 maanden en na tweemaal dagse chemoradiotherapie 30 maanden.

Chemoradiotherapie bij LS-SCLC is ondanks het lage percentage met langdurige overleving en hoge percentage patiënten met restziekte wel een behandeling met curatieve intentie.

Aanvullende consolidatietherapie met durvalumab kan daarom beoordeeld worden met de PASKWIL2025 criteria curatieve behandeling.

De behandelpraktijk voor LS-SCLC bestaat al langere tijd uit chemoradiotherapie en er is dus een on vervulde behoefte aan aanvullende behandelopties.

4.1.6 Afweging relevante aspecten

Ondanks dat behandeling met durvalumab de kans op (ernstige) toxiciteit klinisch relevant verhoogt, lijkt dit geen effect op de kwaliteit van leven te hebben. Op basis van het mogelijk klinisch relevante OS-effect kan er een meerwaarde worden geconcludeerd voor durvalumab t.o.v. actief volgen. Gezien de mogelijk verlaagde representativiteit van de ADRIATIC studie

voor de beoogde inzet van durvalumab in de Nederlandse praktijk is de eindconclusie beperkt naar patiënten die eerder concurrente chemoradiotherapie hebben ondergaan en een WHO performance status van 0 of 1 hebben.

4.2 Eindconclusie

Durvalumab voldoet wel aan de stand van de wetenschap en praktijk bij patiënten met LS-SCLC en WHO performance status van 0 of 1 bij wie de ziekte geen progressie heeft vertoond na platinabevattende concurrente chemoradiotherapie en eventuele profylactische hersenbestraling. Het Zorginstituut concludeert op basis van de data dat het geneesmiddel een meerwaarde heeft ten opzichte van actief volgen.

5 Farmacotherapeutisch Kompas

5.1 Oud advies

n.v.t.

5.2 Nieuw advies

Durvalumab als monotherapie kan worden toegepast bij volwassenen met kleincellige longcarcinoom in een beperkt stadium (LS-SCLC) en WHO performance status van 0-1 die progressievrij zijn na concurrente platinumbevattende chemotherapie met radiotherapie. Durvalumab resulteert in een klinisch relevante verbetering van de overleving ten opzichte van actief volgen.

Bijlage 1: Zoekstrategie

Zoekstrategie literatuur

De literatuursearch is doorgevoerd in PubMed in februari 2026 met de volgende zoektermen:
Durvalumab[Title/Abstract] AND (limited stage small cell lung cancer[Title/Abstract] OR LS-SCLC[Title/Abstract])

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
ADRIATIC Cheng et al. (2024) ADRIATIC PRO Novello et al. (2026)	Gerandomiseerd, dubbel-blind, placebo-gecontroleerde fase 3 studie	730	Volwassenen met WHO performance van 0 of 1 en stadium I-III LS-SCLC die nog progressievrij zijn na concurrente chemoradiotherapie met of zonder PCI.	Durvalumab 1500 mg (n=264) Placebo (n=266)	OS PFS Kwaliteit van leven Ongunstige effecten	Interim analyse DCO1

Bijlage 3: Overzicht geëxcludeerde studies

Eerste auteur, jaar van publicatie	Reden van exclusie
Cho et al. (2025) ²⁰	Fase 1 CLOVER studie die durvalumab met of zonder tremelimumab en chemoradiotherapie in LS-SCLC op veiligheid onderzocht.
Park et al (2022) ²¹	Enkelarmige fase 2 studie die durvalumab met chemoradiotherapie onderzocht.
Phillips et al. (2025) ²²	Canadese Real World studie die de overlevingsuitkomsten voor immunotherapie en de vergelijkbaarheid van de Canadese LS-SCLC populatie met de ADRIATIC studie onderzocht.

Bijlage 4: Overzicht gebruikte richtlijnen en standaarden

Organisatie, ref	Datum	Titel
EMA / CBG	2025	Samenvatting van de productkenmerken durvalumab ¹⁹
EMA	2025	European Public Assessment Report (EPAR) durvalumab ²³
NVALT	2019	Richtlijn kleincellig longcarcinoom ⁵
ESMO	2021	Small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up ⁹

Bijlage 5: Baseline tabel

Table 1. Demographic and Disease Characteristics of the Patients at Baseline (Intention-to-Treat Population).*

Characteristic	Durvalumab (N = 264)	Placebo (N = 266)
Median age (range) — yr	62 (28–84)	62 (28–79)
Male sex — no. (%)	178 (67.4)	188 (70.7)
Race — no. (%)†		
White	130 (49.2)	137 (51.5)
Asian	131 (49.6)	121 (45.5)
Black	1 (0.4)	3 (1.1)
Other	2 (0.8)	5 (1.9)
Geographic region — no. (%)‡		
Asia	129 (48.9)	120 (45.1)
Europe	94 (35.6)	112 (42.1)
North or South America	41 (15.5)	34 (12.8)
WHO performance-status score — no. (%)§		
0	132 (50.0)	126 (47.4)
1	132 (50.0)	140 (52.6)
Former or current smoker — no. (%)	241 (91.3)	240 (90.2)
Tumor–node–metastasis stage at diagnosis — no. (%)¶		
I or II	33 (12.5)	34 (12.8)
III	231 (87.5)	232 (87.2)
Previous concurrent chemoradiotherapy — no. (%)		
Chemotherapy regimen in first cycle		
Cisplatin–etoposide	173 (65.5)	178 (66.9)
Carboplatin–etoposide	91 (34.5)	88 (33.1)
Radiotherapy fractionation schedule		
Once daily	195 (73.9)	187 (70.3)
Twice daily	69 (26.1)	79 (29.7)
Best response		
Complete response	31 (11.7)	34 (12.8)
Partial response	191 (72.3)	200 (75.2)
Stable disease	42 (15.9)	32 (12.0)
Time from end of previous concurrent chemoradiotherapy to randomization — no. (%)		
<14 days	32 (12.1)	32 (12.0)
14 to <28 days	79 (29.9)	80 (30.1)
≥28 days	153 (58.0)	154 (57.9)
Receipt of prophylactic cranial irradiation before randomization — no. (%)¶	142 (53.8)	143 (53.8)

* The intention-to-treat population included all the patients who underwent randomization. Percentages may not total 100 because of rounding.

† Race was reported by the patient.

‡ Asia included China, India, Japan, South Korea, Taiwan, and Vietnam. Europe included Belgium, the Czech Republic, Germany, Italy, the Netherlands, Poland, Russia, Spain, Turkey, and the United Kingdom. North America included Canada and the United States, and South America included Argentina.

§ World Health Organization (WHO) performance-status scores range from 0 to 5, with higher scores indicating greater disability. Data shown are for the last WHO performance-status score recorded before or on the day of randomization.

¶ This characteristic was a stratification factor, as recorded in the electronic case-report form.

Bijlage 6: Beoordeling risico op bias

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
ADRIATIC	+	+	+	+	+	?	-

Bijlage 7: GRADE evidence profiel

Directe vergelijking durvalumab versus actief volgen bij LS-SCLC: GRADE evidence profiel.

Certainty assessment							Aantal patiënten		Effect		Certainty	Importantie
Aantal studies	Studieopzet	Risk of bias	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauwkeurigheid	Andere factoren	durvalumab	actief volgen	Relatief (95% CI)	Absoluut (95% CI)		
Overleving (gemeten al OS) bij DCO1. Klinische relevantiegrens: >5% OS verschil of >3% en HR <0,7												
1	Gerandomiseerde trial	niet ernstig ^a	nvt	ernstig ^b	ernstig ^c	niet gevonden	115/264 (43.6%) OS-rate 36m: 56,5% (95%-BI: 50,0; 62,5)	146/266 (54.9%) OS-rate 36m: 47,6% (95%-BI: 41,3; 53,7)	HR 0.73 (95%-BI: 0.54 tot 0.98)	108 minder per 1.000 (from 199 minder tot 7 minder) OS-winst 36m: 8,9%	⊕⊕○○ Laag	CRUCIAAL
Kwaliteit van leven (gemeten als EORTC-QLQ GHS). Klinische relevantiegrens: 10 punten verschil												
1	Gerandomiseerde trial	ernstig ^c	nvt	ernstig ^b	niet ernstig	niet gevonden	264	266	-	MD 1,1 lager (3,72 lager tot 1,5 hoger)	⊕⊕○○ Laag	CRUCIAAL
Ernstige ongunstige effecten. Klinische relevantiegrens: default grenswaarden RR van 0,75 of 1,25												
1	Gerandomiseerde trial	niet ernstig	nvt	ernstig ^b	ernstig ^d	niet gevonden	78/262 (29,8%)	64/265 (24,2%)	RR 1,23 (95%-BI: 0,93 tot 1,64)	56 meer per 1.000 (from 17 minder tot 155 meer)	⊕⊕○○ Laag	CRUCIAAL
Stakers door ongunstige effecten. Klinische relevantiegrens: default grenswaarden RR van 0,75 of 1,25												
1	Gerandomiseerde trial	niet ernstig	nvt	ernstig ^b	ernstig ^d	niet gevonden	43/262 (16,4%)	28/265 (10,6%)	RR 1,55 (95%-BI: 1,00 tot 2,42))	58 meer per 1.000 (from 0 minder tot 150 meer)	⊕⊕○○ Laag	CRUCIAAL

- a: Er is sprake van een interim-analyse maar deze heeft voldoende gegevens (informatiefractie 75%) ten opzichte van de geplande finale analyse. Het risico op overschatting van het behandel­effect wat gepaard gaat met interim-analyses is waarschijnlijk beperkt. Het Zorginstituut schat het risico op bias in op laag.
- b: O.b.v. de plaatsbepaling zullen in de Nederlandse praktijk ook patiënten na sequentiële radiotherapie en/of een WHO performance status van 2 of meer met durvalumab behandeld kunnen worden. Deze patiënten maakten geen onderdeel uit van de ADRIATIC studie.
- c: De 95%-BI's van de OS-rate op 36 maanden voor durvalumab en actief volgen overlappen. Voor het percentage OS-winst voor durvalumab t.o.v. actief volgen is geen 95%-BI gepubliceerd, maar het is zeer waarschijnlijk dat 5% hierbinnen valt. De registratiehouder heeft dit 95%BI op verzoek van het Zorginstituut gedeeld, welke de initiële inschatting van het Zorginstituut bevestigd. Voor deze onzekerheid is eenmaal afgewaardeerd voor onnauwkeurigheid.
- d: Er is afgewaardeerd voor RoB door het verminderde % patiënten met baselinedata, het ontbreken van formele statistische analyse en het ontbreken van EQ-5D gegevens terwijl deze wel gemeten zijn.
- e: Het 95%-BI doorkruist de klinische relevantiegrens.

Literatuur

1. Staatscourant (2018). Sluisplaatsing durvalumab voor de behandeling van kanker. from <https://zoek.officielebekendmakingen.nl/stcrt-2018-49948.html>.
2. Zorginstituut Nederland (2019). Pakketadvies sluisgeneesmiddel durvalumab (Imfinzi®) voor volwassenen met lokaal gevorderd, irresectabel niet-kleincellig longcarcinoom. from <https://www.zorginstituutnederland.nl/documenten/2019/04/01/pakketadvies-sluisgeneesmiddel-durvalumab-imfinzi-voor-volwassenen-met-lokaal-gevorderd-irresectabel-niet-kleincellig-longcarcinoom>.
3. EMA (2026). Overzicht geregistreerde indicaties durvalumab (Imfinzi®). from <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/imfinzi>.
4. kanker.nl. Longkanker. from <https://www.kanker.nl/kankersoorten/longkanker/algemeen/wat-is-longkanker>.
5. NVALT (2025). Richtlijn kleincellig longcarcinoom. from https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/kleincellig_longcarcinoom/startpagina_kleincellig_longcarcinoom.html.
6. CieBOM. Durvalumab na chemoradiotherapie bij 'limited-stage' kleincellig longcarcinoom. 2025.
7. IKNL. Longkanker. from <https://iknl.nl/kankersoorten/longkanker>.
8. IKNL (2026). Cijfers IKNL per kankersoort: kleincellig longkanker. from <https://nkr-cijfers.iknl.nl/viewer>.
9. Dingemans AC, Fruh M, Ardizoni A, et al. Small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up(☆). Ann Oncol 2021; 32: 839-53.
10. CieBOM (2025). PASKWIL2025-criteria curatieve behandeling. from <https://www.nvmo.org/over-de-adviezen/>.
11. Faivre-Finn C, Snee M, Ashcroft L, et al. Concurrent once-daily versus twice-daily chemoradiotherapy in patients with limited-stage small-cell lung cancer (CONVERT): an open-label, phase 3, randomised, superiority trial. Lancet Oncol 2017; 18: 1116-25.
12. CieBOM. Durvalumab als consolidatietherapie na chemoradiatie bij stadium III NSCLC. 2020.
13. Interpreting the Significance of Changes in Health-Related Quality-of-Life Scores. 1998.
14. Dirnberger F, Wang J, King-Kallimanis B, et al. Derivation of Meaningful Change Thresholds for European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30 and QLQ-LC13 in Patients With Small-Cell Lung Cancer. Value Health 2026; 29: 223-32.
15. 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.
16. Cheng Y, Spigel DR, Cho BC, et al. Durvalumab after Chemoradiotherapy in Limited-Stage Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med 2024; 391: 1313-27.
17. Novello S, Cheng Y, Spigel D, et al. Patient-Reported Outcomes with Consolidation Durvalumab Versus Placebo Following Concurrent Chemoradiotherapy in Limited-Stage Small-Cell Lung Cancer: Results from the Phase 3 ADRIATIC Trial. J Thorac Oncol 2026: 103564.
18. Higgins KA, Hu C, Ross HJ, et al. Chemoradiation +/- Atezolizumab in Limited-Stage Small Cell Lung Cancer: Results of NRG Oncology/Alliance LU005. J Clin Oncol 2026; 44: 630-40.
19. European Medicines Agency. Samenvatting van de productkenmerken - durvalumab (Imfinzi®). 2025.
20. Cho BC, Ahn MJ, Nishio M, et al. Durvalumab With or Without Tremelimumab in Combination With Chemoradiotherapy in Patients With Limited-Stage SCLC: Results from the Phase 1 CLOVER Study. JTO Clin Res Rep 2025; 6: 100884.
21. Park S, Noh JM, Choi YL, et al. Durvalumab with chemoradiotherapy for limited-stage small-cell lung cancer. Eur J Cancer 2022; 169: 42-53.
22. Phillips WJ, Zhan LJ, Chowdhury D, et al. Treatment and outcomes of limited stage small cell lung cancer in the Canadian small cell lung cancer database (CASCADE). Lung Cancer 2025; 210: 108840.
23. European Medicines Agency. EPAR durvalumab (Imfinzi®) LS-SCLC. 2025.



Zorginstituut Nederland

Budgetimpactanalyse van durvalumab (Imfinzi®) bij de behandeling van beperkt stadium kleincellig longkanker (LS-SCLC)

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

Definitief | 8 juni 2026

Colofon

Zaaknummer	2025016671
Contactpersoon	A. van der Waal Manager Geneesmiddelen
Contactgegevens	vrAGEN@zinl.nl 020-7978227
Directie	Onderzoek, Ontwikkeling en Geneesmiddelen Team Geneesmiddelen
Fabrikant	AstraZeneca B.V.

Inhoudsopgave

	Colofon	2
1	Inleiding	4
1.1	Geregistreerde indicatie	4
1.2	Plaats in het behandelalgoritme	4
2	Uitgangspunten	5
2.1	Aantal patiënten	5
2.2	Substitutie	7
2.3	Kosten per patiënt per behandeling	7
2.4	Aannames	7
3	Budgetimpact	9
4	Conclusie	10
5	Referenties	11

1 Inleiding

In dit rapport wordt de budgetimpact geraamd van opname van durvalumab (Imfinzi®) in het verzekerde pakket. Uitgangspunten voor deze budgetimpactanalyse (BIA) zijn: de geregistreerde indicatie, het potentiële aantal patiënten dat in aanmerking komt, de apotheekinkoopprijs (AIP), de dosering, de duur van de behandeling en mogelijke substitutie van de huidige behandeling. Er wordt alleen rekening gehouden met geneesmiddelenkosten. Mogelijke extra kosten of besparingen ten laste van het bredere gezondheidsbudget worden dus buiten beschouwing gelaten in de berekeningen.

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

1.1 Geregistreerde indicatie

Durvalumab (Imfinzi®) als monotherapie is geïndiceerd voor de behandeling van volwassenen met kleincellige longkanker in een beperkt stadium (LS-SCLC) bij wie de ziekte geen progressie heeft vertoond na platinabevattende chemotherapie met radiotherapie (chemoradiotherapie).^[1]

1.2 Plaats in het behandelalgoritme

De behandeling van patiënten met beperkt stadium longcarcinoom (LS-SCLC) wordt beschreven in de richtlijn 'Kleincellig longcarcinoom' van de Nederlandse Vereniging van Artsen voor Longziekten en Tuberculose (NVALT).^[2] In deze richtlijn wordt de benaming LD voor *limited disease* aangehouden. Voor patiënten in goede algemene conditie (WHO-performancesstatus 0 tot 1) en met een adequate orgaanfunctie is gelijktijdige (concurrente) chemotherapie bestaande uit 4 kuren cisplatin-etoposide en radiotherapie aanbevolen. Thoracale bestraling zou binnen 30 dagen na het begin van de chemotherapie gestart moeten worden. Het aanbevolen bestralingsschema bestaat uit 3 weken tweemaal daags 30 fracties van 1,5 Gy. Wanneer concurrente chemoradiotherapie niet mogelijk is door bijvoorbeeld belangrijke co-morbiditeit kan een sequentieel schema van chemotherapie gevolgd door radiotherapie overwogen worden gezien dit een lagere toxiciteit heeft. Op basis van de richtlijn is er na chemoradiotherapie en eventuele profylactische hersenbestraling geen aanbevolen behandeling. De beoogde plaats van durvalumab is na voltooiën van chemoradiotherapie en eventuele profylactische hersenbestraling. Op deze plaats is *actief volgen* de relevante vergelijking. Voor meer informatie over de plaatsbepaling zie het farmacotherapeutisch rapport (paragraaf 1.2.4.). Durvalumab bij voorliggende indicatie heeft in 2025 een positief CieBOM advies gekregen.^[3]

2 Uitgangspunten

2.1 Aantal patiënten

Data van het Integraal Kankercentrum Nederland (IKNL) laten zien dat er in 2025 1.751 nieuwe patiënten met SCLC zijn gediagnosticeerd.^[4] Van deze groep zit naar schatting 28,4% van de patiënten in het beperkt stadium (limited stage; LS) (n=498). Gezien de ernst van LS-SCLC en de doorgaans korte overleving rekent het Zorginstituut in deze budgetimpactanalyse enkel met incidente patiënten en niet met prevalentie patiënten. Daarbij wordt aangenomen dat de incidente aantallen stabiel blijven over de tijd.

Van de 498 LS-SCLC-patiënten bevinden zich 38 patiënten in stadium I (2,2% van 1.751), 51 in stadium II (2,9% van 1.751) en 409 in stadium III (23,4% van 1.751) in 2025.^[5]

Niet alle LS-SCLC-patiënten ontvangen chemoradiotherapie, wat een vereiste is voor consolidatiebehandeling met durvalumab. Per stadium is het aandeel patiënten dat met chemoradiotherapie wordt behandeld als volgt: 19% in stadium I (n=7), 55% in stadium II (n=28) en 66% in stadium III (n=270).^[6]

Er is echter onzekerheid over het percentage patiënten dat gelijktijdig chemo-en radiotherapie krijgt (concurrent) en welk percentage achtereenvolgens chemo-en radiotherapie krijgt. De beroepsgroep denkt dat gezien het hoge percentage, dit zowel sequentiële als concurrente chemoradiotherapie betreft, aangezien een substantieel deel van de LS-SCLC patiënten vanwege leeftijd, comorbiditeit of performance status niet in aanmerking komt voor een concurrent schema en daarom sequentieel behandeld wordt.

In totaal werden in 2025 in Nederland dus 305 LS-SCLC patiënten (=61,2%) behandeld met chemoradiotherapie (concurrent of sequentieel). Patiënten die na chemoradiotherapie (in de klinische praktijk doorgaans binnen drie maanden) geen ziekteprogressie vertonen, komen in aanmerking voor behandeling met durvalumab. Op basis van PFS-data uit de CONVERT-studie (een gerandomiseerde fase III studie waarin eenmaal daags chemoradiotherapie werd vergeleken met tweemaal daags) wordt aangenomen dat 6,5% van de patiënten kort na afronding van chemoradiotherapie ziekteprogressie vertoont.^[7] Toegepast op de 305 LS-SCLC-patiënten die jaarlijks met chemoradiotherapie worden behandeld leidt dit tot 285 patiënten die voor behandeling met durvalumab in aanmerking komen (93,5% van 305 patiënten).

Marktpenetratie

Het Zorginstituut gaat uit van een marktpenetratie van 85% in jaar 1, 2 en 3. Deze aanname is mede gebaseerd op het eerdere pakketadvies voor durvalumab bij NSCLC.^[8] De redenatie achter deze hoge marktpenetratie is dat internationaal al ervaring is opgedaan met het gebruik van PD(L)-1 remmers bij SCLC en immuuntherapie bij de behandeling van NSCLC al geruime tijd onderdeel is van de standaardbehandeling in Nederland.

Toegepast op 285 geschikte patiënten per jaar resulteert dat in 243 patiënten (85% van 285) die jaarlijks behandeld zullen worden met durvalumab. De beroepsgroep vindt dit een realistische schatting. In tabel 1 staat het geschatte aantal patiënten weergegeven.

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

	Jaar 1	Jaar 2	Jaar 3
Incidentie SCLC	1.751	1.751	1.751
Incidentie LS-SCLC (28,4%)	498	498	498
Incidente LS-SCLC patiënten die met chemoradiotherapie worden behandeld (61,2%)	305	305	305

Geen ziekteprogressie (93,5%)	285	285	285
Marktpenetratie	85%	85%	85%
Totale aantal patiënten dat per jaar gebruik zal maken van durvalumab	243	243	243

Indicatie-uitbreiding en off-label gebruik

Durvalumab wordt momenteel onderzocht in meerdere fase III-studies voor indicatie-uitbreiding:

- voor de behandeling van spierinvasieve blaaskanker, waarbij durvalumab wordt gegeven als neoadjuvante therapie in combinatie met CT vóór cystectomie, gevolgd door adjuvante durvalumab. (NIAGARA studie)^[9]
- voor patiënten met niet-resectabel hepatocellulair carcinoom (HCC). In deze studie wordt durvalumab onderzocht in combinatie met transarteriële chemo-embolisatie (TACE) en bevacizumab. (EMERALD-1 studie)^[10]
- voor patiënten met HCC met hoog risico op recidief na curatieve therapie (resectie of ablatie). Hier wordt adjuvante durvalumab ± bevacizumab onderzocht. (EMERALD-2 studie)^[11]
- bij patiënten met locoregionaal HCC, waar durvalumab gecombineerd wordt met tremelimumab en lenvatinib in combinatie met TACE. (EMERALD-3 studie)^[12]
- voor de behandeling van gevorderd of gemetastaseerd urotheelcarcinoom. Durvalumab wordt hier gecombineerd met CT, met of zonder tremelimumab, als eerstelijnsbehandeling. (NILE studie)^[13]
- bij patiënten met hoog-risico niet-spierinvasieve blaaskanker, waar durvalumab wordt gegeven in combinatie met Bacillus Calmette-Guérin. (POTOMAC studie)^[14]
- voor de perioperatieve behandeling van patiënten met resecteerbare maag- of gastro-oesofageale overgangskanker. Durvalumab wordt hier toegevoegd aan standaard CT, zowel vóór als na operatie. (MATTERHORN)^[15]
- bij patiënten met lokaal gevorderd, niet-resectabel oesofageaal plaveiselcelcarcinoom. Hier wordt durvalumab gecombineerd met CRT als curatieve behandeling. (KUNLUN studie)^[16]
- voor patiënten met stadium I niet-kleincellige longkanker (NSCLC) die behandeld zijn met stereotactische lichaamsradiotherapie. Durvalumab wordt onderzocht als adjuvante therapie. (PACIFIC-4 studie)^[17]
- bij patiënten met stadium III NSCLC met een contra-indicatie voor chemotherapie. Durvalumab wordt onderzocht na radiotherapie. (PACIFIC-5 studie)^[18]
- voor patiënten met stadium III NSCLC zonder progressie na CRT. Durvalumab wordt gecombineerd met domvanalimab (anti-TIGIT) versus durvalumab alleen. (PACIFIC-8 studie)^[19]
- bij patiënten met niet-resectabel stadium III NSCLC die geen ziekteprogressie vertonen na CRT. In deze studie wordt durvalumab gecombineerd met nieuwe immuuntherapieën zoals oleclumab of monalizumab als consolidatietherapie (PACIFIC-9 studie)^[20]
- bij patiënten met ES-SCLC na voltooiing van eerstelijns CT. De studie vergelijkt tarlatamab + durvalumab versus durvalumab alleen als onderhoudsbehandeling. (DeLLphi-305)^[21]
- bij patiënten met lokaal gevorderde of gemetastaseerde NSCLC, die progressie hebben doorgemaakt na eerdere behandeling met immuuncheckpointremmers. Durvalumab wordt gecombineerd met ceralasertib. (LATIFY studie)^[22]
- bij patiënten met gevorderd of gemetastaseerd NSCLC. In dit open label RCT wordt durvalumab gecombineerd met Dato-DXd en carboplatine, en vergeleken met pembrolizumab plus histologie-specifieke platinachemotherapie. (AVANZAR studie)^[23]

Gezien de strikte behandelrichtlijnen en -protocollen voor de behandeling van longkanker ligt het niet in de verwachting dat off-label gebruik van durvalumab buiten de indicatie een risico is.

2.2 Substitutie

Op basis van de richtlijn en het CieBOM advies voor durvalumab is er na chemoradiotherapie en eventuele profylactische hersenbestraling geen aanbevolen behandeling. De beoogde plaats van durvalumab is na voltooiën van chemoradiotherapie en eventuele profylactische hersenbestraling. Op deze plaats is actief volgen de relevante vergelijking. Er zal daarom geen substitutie toegepast worden in deze budgetimpactanalyse van durvalumab.

2.3 Kosten per patiënt per behandeling

Durvalumab

De apotheekinkoopprijs (AIP) van durvalumab (Imfinzi®) is €1.850 per vial van 500 mg.^[24] Durvalumab wordt intraveneus toegediend in een dosering van 1500 mg. De toedieningsfrequentie is elke 4 weken, tot ziekteprogressie, onaanvaardbare toxiciteit of maximaal 24 maanden. De gemiddelde behandelduur van durvalumab is 11,57 maanden.^[25] In deze BIA wordt aangenomen dat de relatieve doseringsintensiteit (RDI) 100% is, aangezien data uit de ADRIATIC-studie over de RDI niet bekend zijn.

Fout! Verwijzingsbron niet gevonden. 2 geeft de kosten per behandeling weer. Omdat patiënten gedurende het jaar gediagnostiseerd worden, wordt aangenomen dat patiënten gemiddeld genomen halverwege het jaar beginnen met de behandeling. In het eerste jaar bedragen de behandelkosten €37.416 en in het tweede jaar €34.734. Er wordt in deze BIA geen rekening gehouden met het eigen risico en/of eigen bijdragen.

Tabel 2: Kosten per patiënt van durvalumab

Inkoopkosten per 500 mg (A.I.P.)	€ 1850
Dosering per cyclus	1500 mg
Aantal vials nodig per toediening	3
Kosten per toediening	€ 5.550
Gemiddelde behandelduur in weken ((11,57/12)x 52 weken)	50,14
Aantal toedieningen (50,14/4)	13
Totale kosten per behandeling	€ 72.150
Totale kosten jaar 1 ((6/11,57)x 13 x €5.550)	€ 37.416
Totale kosten jaar 2 ((5,57/11,57)x 13 x €5.550)	€ 34.734

2.4 Aannames

De berekeningen zijn gebaseerd op de volgende aannames:

- Het absolute aantal incidentie patiënten met LS-SCLC blijft stabiel.
- Patiënten die in aanmerking komen voor durvalumab ontvangen op dit moment geen andere behandeling. Ze hebben al eerder chemoradiotherapie ontvangen en hebben geen ziekteprogressie vertoont. Hierbinnen gaat het Zorginstituut voortsnog uit van de volgende aannames:
 - o Van de incidentie LS-SCLC patiënten heeft 61,2% behandeling met chemoradiotherapie ontvangen (IKNL data). Er wordt vanuit gegaan dat dit percentage alleen concurrente CRT betreft.
 - o Van de patiënten die met chemoradiotherapie zijn behandeld heeft kort na afronding van de therapie 93,5% geen ziekteprogressie vertoont.
- De verwachte gemiddelde behandelduur is 11,57 maanden.
- Patiënten worden gemiddeld halverwege het jaar gediagnostiseerd.

- De verwachte marktpenetratie in de eerste drie jaar na opname in het pakket wordt geschat op 85%;
- De RDI bedraagt 100%.

3 Budgetimpact

In tabel 3 staat een overzicht van het macrokostenbeslag en de totale budgetimpact wanneer durvalumab aan het bestaande behandelingsarsenaal wordt toegevoegd bij de indicatie beperkt kleincellig longkanker.

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

Het macrokostenbeslag van durvalumab bedraagt in jaar 3 €17,5 miljoen. Omdat er bij het toevoegen van durvalumab geen substitutie plaatsvindt van andere geneesmiddelen zijn de meerkosten gelijk aan de budgetimpact en het macrokostenbeslag van durvalumab.

Tabel 3: Budgetimpact

	Jaar 1	Jaar 2	Jaar 3
Aantal patiënten	243	243	243
Kosten nieuwe patiënten	€ 9.092.022	€ 9.092.022	€ 9.092.022
Kosten continuerende patiënten	-	€ 8.440.428	€ 8.440.428
Totaal	€ 9.092.022	€ 17.532.450	€ 17.532.450

4 Conclusie

Naar verwachting zullen er 243 patiënten met LS-SCLC gebruik gaan maken van durvalumab. De totale kosten per patiënt per behandeling bedragen €72.150.

In jaar 3 bedraagt het macrokostenbeslag van durvalumab €17,5 miljoen. De budgetimpact is gelijk aan het macrokostenbeslag want er vindt geen substitutie van andere geneesmiddelen plaats.

Er is met name onzekerheid over het percentage patiënten dat gelijktijdig chemo-en radiotherapie krijgt (concurrent) en welk percentage achtereenvolgens (sequentieel) chemo-en radiotherapie krijgt. De beroepsgroep gaat er vanuit dat het nu aangenomen percentage van 61,2% zowel patiënten zijn die concurrente als sequentiële chemoradiotherapie hebben ontvangen. Omdat durvalumab alleen voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk na concurrente CRT, kan het werkelijk te behandelen patiënten dus lager zijn dan hier ingeschat en kan de budgetimpact in werkelijkheid mogelijk ook lager zijn. Het was verder niet mogelijk een onderscheid te maken tussen patiënten met WHO performance status 0-1 en 2 en hoger. Het Zorginstituut heeft echter voldoende vertrouwen in het nu geschatte aantal patiënten en dus de budgetimpact omdat de beroepsgroep heeft aangegeven zich wel te kunnen vinden in het geschatte aantal patiënten van 243 dat behandeld zal gaan worden.

De inhoudelijke bespreking is afgerond in de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) vergadering van 8 juni 2026.

5 Referenties

1. Assessment report Imfinzi. European Medicines Agency; 2025.
2. NVALT (2025). Richtlijn kleincellig longcarcinoom. from https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/kleincellig_longcarcinoom/startpagina_kleincellig_longcarcinoom.html.
3. CieBOM. Durvalumab na chemoradiotherapie bij 'limited-stage' kleincellig longcarcinoom. 2025.
4. Incidentie per jaar, Aantal: IKNL; 2024 [Available from: https://nkr-cijfers.iknl.nl/viewer/incidentie-per-jaar?language=nl_NL&viewerId=6062b664-10f3-4b26-9665-6a6969c9b8a1].
5. Stadium bij diagnose, Verdeling (%): IKNL; 2024 [Available from: https://nkr-cijfers.iknl.nl/viewer/incidentie-verdeling-per-stadium?language=nl_NL&viewerId=0f26ffdf-d457-49cb-a7dc-56c7003e2993].
6. Behandeling longkanker: IKNL; 2024 [Available from: <https://iknl.nl/kankersoorten/longkanker/cijfers>].
7. Walls GM, Mistry H, Barlesi F, Bezjak A, Pechoux CL, O'Brien M, et al. Long-Term Outcomes After Concurrent Once- or Twice-Daily Chemoradiation in Limited-Stage Small Cell Lung Cancer: A Brief Report From the CONVERT Trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2024;119(5):1386-90.
8. Pakketadvies sluisgeneesmiddel durvalumab (Imfinzi®) voor volwassenen met lokaal gevorderd, irresectabel niet-kleincellig longcarcinoom: Zorginstituut Nederland; 2019.
9. Powles T, Catto JWF, Galsky MD, Al-Ahmadie H, Meeks JJ, Nishiyama H, et al. Perioperative Durvalumab with Neoadjuvant Chemotherapy in Operable Bladder Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2024;391(19):1773-86.
10. Sangro B, Kudo M, Erinjeri JP, Qin S, Ren Z, Chan SL, et al. Durvalumab with or without bevacizumab with transarterial chemoembolisation in hepatocellular carcinoma (EMERALD-1): a multiregional, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study. *The Lancet*. 2025;405(10474):216-32.
11. A Phase III, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multi Center Study of Durvalumab Monotherapy or in Combination With Bevacizumab as Adjuvant Therapy in Patients With Hepatocellular Carcinoma Who Are at High Risk of Recurrence After Curative Hepatic Resection or Ablation [Internet]. 2019. Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03847428>.
12. A Phase III, Randomized, Open-Label, Sponsor-Blinded, Multicenter Study of Durvalumab in Combination With Tremelimumab ± Lenvatinib Given Concurrently With TACE Compared to TACE Alone in Patients With Locoregional Hepatocellular Carcinoma (EMERALD-3) [Internet]. 2022. Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05301842>.
13. A Phase III, Randomized, Open-Label, Controlled, Multi-Center, Global Study of First-Line Durvalumab in Combination With Standard of Care Chemotherapy and Durvalumab in Combination With Tremelimumab and Standard of Care Chemotherapy Versus Standard of Care Chemotherapy Alone in Patients With Unresectable Locally Advanced or Metastatic Urothelial Cancer [Internet]. 2018. Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03682068>.
14. A Phase III Randomized, Open-Label, Multi-Center, Global Study of Durvalumab and Bacillus Calmette-Guerin (BCG) Administered as Combination Therapy Versus BCG Alone in High-Risk, BCG Naïve Non-Muscle Invasive Bladder Cancer Patients [Internet]. 2018. Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03528694>.
15. A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Phase III Study of Neoadjuvant-Adjuvant Durvalumab and FLOT Chemotherapy Followed by Adjuvant Durvalumab in Patients With Resectable Gastric and Gastroesophageal Junction Cancer (GC/GEJC) [Internet]. 2020. Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04592913>.
16. A Phase III, Randomized, Double-Blind, Placebo Controlled, Multi-Center, International Study of Durvalumab Given Concurrently With Definitive Chemoradiation Therapy in Patients With Locally Advanced, Unresectable Esophageal Squamous Cell Carcinoma (KUNLUN) [Internet]. 2020. Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04550260>.
17. A Phase III, Randomized, Placebo-controlled, Double-blind, Multi-center, International Study of Durvalumab With Stereotactic Body Radiation Therapy (SBRT) for the Treatment of Patients With Unresected Stage I/II, Lymph-node Negative Non-small Cell Lung Cancer (PACIFIC-4/RTOG-3515) Osimertinib Following SBRT, a Single Arm Cohort for Patients With Unresected Stage I/II, Lymph Node Negative NSCLC Harboring a Sensitizing EGFR Mutation [Internet]. 2019. Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03833154>.
18. A Phase III, Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled, Study of Durvalumab as Consolidation Therapy in Patients With Locally Advanced, Unresectable NSCLC, Who Have Not

Progressed Following Definitive, Platinum-Based Chemoradiation Therapy [Internet]. 2018. Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03706690>.

19. A Phase III, Randomised, Double-blind, Placebo-controlled, Multicentre, International Study of Durvalumab Plus Domvanalimab(AB154) in Participants With Locally Advanced (Stage III), Unresectable Non-small Cell Lung Cancer Whose Disease Has Not Progressed Following Definitive Platinum-based Concurrent Chemoradiation Therapy [Internet]. 2022. Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05211895>.

20. A Phase III, Double-blind, Placebo-controlled, Randomised, Multicentre, International Study of Durvalumab Plus Oleclumab and Durvalumab Plus Monalizumab in Patients With Locally Advanced (Stage III), Unresectable Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) Who Have Not Progressed Following Definitive, Platinum-Based Concurrent Chemoradiation Therapy [Internet]. 2022. Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05221840>.

21. A Phase 3, Open-label, Multicenter, Randomized Study of Tarlatamab in Combination With Durvalumab vs Durvalumab Alone in Subjects With Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer Following Platinum, Etoposide and Durvalumab (DeLLphi-305) [Internet]. 2024. Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06211036>.

22. A Phase III, Open-label, Randomised, Multicentre Study of Ceralasertib Plus Durvalumab Versus Docetaxel in Patients With Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer Without Actionable Genomic Alterations, and Whose Disease Has Progressed On or After Prior Anti-PD-(L)1 Therapy and Platinum-based Chemotherapy: LATIFY [Internet]. 2022. Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05450692>.

23. A Phase III, Randomised, Open-label, Multicentre, Global Study of Datopotamab Deruxtecan (Dato-DXd) in Combination With Durvalumab and Carboplatin Versus Pembrolizumab in Combination With Platinum-based Chemotherapy for the First-line Treatment of Patients With Locally Advanced or Metastatic NSCLC Without Actionable Genomic Alterations (D926NC00001; AVANZAR) [Internet]. 2022. Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05687266>.

24. G-Standaard van februari 2026.

25. Cheng Y, Spigel DR, Cho BC, Laktionov KK, Fang J, Chen Y, et al. Durvalumab after Chemoradiotherapy in Limited-Stage Small-Cell Lung Cancer. New England Journal of Medicine. 2024;391(14):1313-27.



Zorginstituut Nederland

Farmaco-economisch rapport voor durvalumab (Imfinzi®) bij de behandeling van beperkt stadium kleincellig longkanker (LS-SCLC)

Onderdeel van de initiële beoordeling van specialistische geneesmiddelen

Definitief

| 8 juni 2026



Colofon

Zaaknummer	2025016671
Contactpersoon	A. van der Waal Manager Geneesmiddelen
Contactgegevens	vrage@zinl.nl 020-7978227
Afdeling	Directie Onderzoek, Ontwikkeling en Geneesmiddelen Team Geneesmiddelen
Registratiehouder	AstraZeneca
Bijlage(n)	Bijlage A: Methodiek en resultaten zoals beschreven door de registratiehouder Bijlage B: Discussiepunten t.a.v. het dossier van de registratiehouder

Inhoudsopgave

Colofon 2

Farmaco-economisch rapport	5
Inleiding	5
Te beoordelen behandeling en bijbehorende indicatie	5
Referentiewaarde	5
Vergelijkende behandeling	6
Kosteneffectiviteitsanalyse	6
Resultaten van de kosteneffectiviteitsanalyse zoals gerapporteerd door de registratiehouder	6
Discussie	6
Resultaten van de kosteneffectiviteitsanalyse met aanpassingen van het Zorginstituut	7
Weging en oordeel van het Zorginstituut	8
Eindconclusie	8

Bijlage A: Methodiek en resultaten zoals beschreven door de registratiehouder 9

Bijlage B: Discussiepunten t.a.v. het dossier van de registratiehouder 17

Referenties 20

Farmaco-economisch rapport

Inleiding

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

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

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

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

Te beoordelen behandeling en bijbehorende indicatie

Durvalumab (Imfinzi®) is geïndiceerd voor de behandeling van volwassenen met kleincellige longkanker in een beperkt stadium (LS-SCLC) bij wie de ziekte geen progressie heeft vertoond na platinabevattende chemotherapie met radiotherapie (chemoradiotherapie).^[2]

Beperkt stadium kleincellig longkanker (limited stage SCLC (LS-SCLC)) houdt in dat de tumor zich beperkt tot één thoraxhelft en past binnen één radiotherapiebestralingsveld. De CieBOM beschouwt de behandelintentie bij LS-SCLC als curatief.^[8]

De registratiehouder vraagt vergoeding aan voor de bovenstaande indicatie.

Het Zorginstituut heeft na advisering door de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) geconcludeerd dat behandeling met durvalumab (Imfinzi®) een therapeutische meerwaarde biedt bij patiënten met LS-SCLC en WHO performance status van 0 of 1 bij wie de ziekte geen progressie heeft vertoond na platinabevattende concurrente chemoradiotherapie en eventuele profylactische hersenbestraling (zie farmacotherapeutisch rapport paragraaf 4.2).

Referentiewaarde

Het Zorginstituut gebruikt een referentiewaarde om te bepalen of een geneesmiddel kosteneffectief is. De referentiewaarde bepaalt het maximale bedrag dat we als samenleving per extra QALY willen uitgeven. Bij patiënten met LS-SCLC en WHO performance status van 0 of 1 bij wie de ziekte geen progressie heeft vertoond na platinabevattende concurrente

chemoradiotherapie en eventuele profylactische hersenbestraling is een referentiewaarde van €80.000 per gewonnen QALY vastgesteld.

Het Zorginstituut bepaalt de referentiewaarde door te kijken naar hoeveel gezondheid iemand verliest door een ziekte. Dit wordt de ziektelast genoemd. De ziektelast wordt berekend met de *proportional shortfall* methode. Om dit te kunnen berekenen wordt ook de *absolute shortfall* in kaart gebracht. Voor patiënten met LS-SCLC en WHO performance status van 0 of 1 bij wie de ziekte geen progressie heeft vertoond na platinabevattende concurrente chemoradiotherapie en eventuele profylactische hersenbestraling bedraagt de proportional shortfall 0,82 en de absolute shortfall 16,01 QALY's.

Vergelijkende behandeling

In de kosteneffectiviteitsanalyse is durvalumab vergeleken met actief volgen.

Kosteneffectiviteitsanalyse

De registratiehouder heeft een kosteneffectiviteitsanalyse uitgevoerd (zie Bijlage A voor meer informatie over de methode). Daarbij is gebruik gemaakt van een *Partitioned survival model* (PSM) waarbij onderscheid wordt gemaakt tussen drie verschillende gezondheidstoestanden: de progressievrije gezondheidstoestand (PF), de progressieve gezondheidstoestand (PD), en dood. De belangrijkste klinische studie die geldt als input voor het model is de ADRIATIC-studie.^[1] Dit is een gerandomiseerde, dubbelblinde, fase III studie waarin durvalumab is vergeleken met placebo.

De mediane follow-up van de studie bedroeg 37,2 maanden en de maximale follow-up duur is 60,9 maanden (data cut-off: 15 januari 2024). Resultaten uit de klinische studie zijn geëxtrapoleerd naar een tijdsperiode van 38,6 jaar (levenslange tijdshorizon).

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

Resultaten van de kosteneffectiviteitsanalyse zoals gerapporteerd door de registratiehouder

	Durvalumab	Actief volgen	Incrementeel
LYs	6,07 (4,88 – 7,31)	4,29 (3,57 – 5,14)	1,78 (1,32 – 2,16)
QALYs totaal	5,12 (4,11 – 6,17)	3,61 (3,00 – 4,31)	1,50 (0,62 – 2,17)
Totale kosten	€170.196 (€148.714 – €196.877)	€66.321 (€54.153 – €82.254)	€103.875 (€87.942 – €116.044)
ICER (kosten per QALY)			€69.057
NMB			€16.460

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

De winst in QALYs wordt met name gedreven door de langere progressievrije overleving.

De incrementele kosten worden met name gedreven door de geneesmiddelenkosten van durvalumab, de mantelzorgkosten en de indirect medische kosten.

Discussie

Het Zorginstituut heeft de kosteneffectiviteitsanalyse van de registratiehouder zorgvuldig beoordeeld en hierbij verschillende sterke punten en kritiekpunten geïdentificeerd. Bovendien zijn aanpassingen in het model doorgevoerd waar het Zorginstituut dit nodig vond. De belangrijkste discussiepunten en onderbouwing voor de aanpassingen zijn hieronder beschreven.

- Het Zorginstituut kan zich vinden in de modelstructuur die is gebruikt. Het partitioned survival model (PSM) met drie gezondheidstoestanden is een vaak gebruikt model om de kosteneffectiviteit van oncolytica te schatten.
- De ADRIATIC studie lijkt voldoende representatief voor de Nederlandse klinische praktijk: de vergelijkende behandeling is actief volgen, en dit komt overeen met hoe patiënten in Nederland behandeld worden. Bovendien komt de gemiddelde leeftijd van de patiënten uit de studie overeen met die van de Nederlandse patiënten. Ook werden in de studie alleen patiënten geïnccludeerd met een goede algemene fitheid (WHO performance score van 0 of 1) en die concurrente (gelijktijdige) chemoradiotherapie hadden gehad (dit kan alleen bij fitte patiënten ingezet worden). Dit betreffen de patiënten waarbij durvalumab voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk (zie farmacotherapeutisch rapport). Het Zorginstituut is van mening dat er onzekerheid bestaat over de lange termijneffecten (extrapolaties) van durvalumab, maar heeft voldoende vertrouwen in de nu gemodelleerde progressievrije- en algehele overleving. De beroepsgroep heeft ook aangegeven de schattingen realistisch te vinden. Het Zorginstituut kan zich daarom vinden in de extrapolaties die nu zijn gekozen voor de base-case analyse aangezien deze het beste aansluiten bij de geobserveerde data uit de ADRIATIC- studie en een klinisch plausibele uitkomst opleveren. Alternatieve goed fittende extrapolaties voor algehele- en progressievrije overleving laten een beperkte invloed op de ICER zien.
- Het Zorginstituut vindt het klinisch gezien niet plausibel dat het relatieve behandel-effect van durvalumab ten opzichte van actief volgen de hele tijdshorizon zal aanhouden. Het Zorginstituut vindt het aannemelijker dat de OS-winst na verloop van tijd zal afnemen dus dat op den duur de sterftekans van de met durvalumab behandelde patiënten gelijk wordt aan die van de actief volgen arm. De beroepsgroep geeft over dit punt enerzijds aan dat 10 jaar na behandeling er geen recidief meer zal optreden. Anderzijds denken ze dat een continu aanhoudend relatief behandel-effect na stoppen van durvalumab klinisch niet volledig realistisch lijkt. Hoewel immunotherapie kan leiden tot duurzame responsen bij een deel van de patiënten, blijft LS-SCLC een ziekte met een hoog risico op recidief. Op verzoek van het Zorginstituut heeft de registratiehouder scenarioanalyses uitgevoerd waarbij het behandel-effect op OS afneemt over de tijd (na 5, 10 of 15 jaar). Gezien de reactie van de beroepsgroep lijkt het aannemelijk dat het behandel-effect na 10 jaar zal afnemen, en dan neemt de ICER toe met 16% naar €79.994 per QALY. Volgens het Zorginstituut geeft dit scenario de beste schatting van de kosteneffectiviteit en zou dit de base-case moeten zijn.

..

Aanpassing van de analyse door het Zorginstituut: Het Zorginstituut heeft de aanname over het aanhouden van het lange termijn behandel-effect aangepast zodat het gemodelleerde lange termijn effect klinisch plausibeler wordt geschat: na 10 jaar neemt het relatieve behandel-effect van durvalumab af zodat deze gelijk wordt aan het effect in de actief volgen arm, oftewel na 10 jaar is de sterftekans van de durvalumab behandelde patiënten gelijk aan die van de actief volgen arm.

Resultaten van de kosteneffectiviteitsanalyse met aanpassingen van het Zorginstituut

	Durvalumab	Actief volgen	Incrementeel
Lys	5,74 (4,88 – 6,68)	4,28 (3,46 – 5,05)	1,46 (0,69 – 2,28)
QALYs totaal	4,84 (4,10 – 5,62)	3,60 (2,91 – 4,25)	1,24 (0,58 – 1,93)
Totale kosten	€164.721 (€146.801 – €184.929)	€66.106 (€53.839,53 – €80.790)	€98.615 (€83.931 – €110.882)
ICER (kosten per QALY)			€79.994
NMB			€290

Weging en oordeel van het Zorginstituut

Het Zorginstituut concludeert dat de kosteneffectiviteitsanalyse na aanpassing van het Zorginstituut van voldoende kwaliteit is en dat de uitkomsten van de analyse gebruikt kunnen worden bij de besluitvorming.

Het Zorginstituut heeft vertrouwen in de aangepaste kosteneffectiviteitsanalyse omdat een passende modelstructuur gebruikt is die aansluit bij het ziektebeeld. Bovendien zijn de belangrijkste input data (algehele overleving, progressievrije overleving, behandelduur) gebaseerd op een direct vergelijkende studie met een adequate follow-up. Wel was extrapolatie van de data nodig om het lange termijneffect van durvalumab inzichtelijk te maken. Deze extrapolaties brengen nog steeds wel een duidelijke mate van onzekerheid met zich mee. De registratiehouder heeft aanpassingen gedaan aan het model conform verzoeken van het Zorginstituut en voor de belangrijke onzekerheden zijn scenarioanalyses uitgevoerd. Hierdoor is de impact van gemaakte keuzes inzichtelijk.

Omdat er onzekerheid is over het aanhoudende effect van durvalumab op de lange termijn overleving, is er nu door het Zorginstituut een realistischere schatting aangehouden waarin uit wordt gegaan van treatment waning. Dit sluit aan bij de visie van klinische experts, waardoor het Zorginstituut voldoende vertrouwen heeft in de klinische plausibiliteit.

Eindconclusie

De ICER bedraagt €79.994 /QALY. Bij een referentiewaarde van €80.000/QALY is durvalumab kosteneffectief.

De inhoudelijke bespreking is afgerond in de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) vergadering van 8 juni 2026.

Bijlage A: Methodiek en resultaten zoals beschreven door de registratiehouder

Methodiek

1. PICOTS

In tabel 1 staat de PICOTS beschreven.

- In de ADRIATIC-studie^[1] werden alleen patiënten geïnccludeerd die waren behandeld met (concurrente) chemoradiotherapie en een goede algemene fitheid (WHO performance status van 0 of 1). De geregistreerde indicatie maakt geen onderscheid in performance status en ook niet of chemoradiotherapie concurrerend of sequentieel is toegepast.^[2] Omdat durvalumab alleen voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk voor de fitte patiënten en die concurrente chemoradiotherapie hebben ontvangen volstaat de studiepopulatie voor de kosteneffectiviteitsanalyse.
- Na het voltooien van chemoradiotherapie wordt o.b.v. de Nederlandse richtlijn voor alle patiënten in goede conditie profylactische hersenbestraling (PCI) aanbevolen. In de ADRIATIC studie ontving 53,8% van de patiënten profylactische hersenbestraling.^[1] Op basis van recente NKR data^[3] lijkt het percentage patiënten dat in Nederland PCI ondergaat (ongeveer 50%) vergelijkbaar met het percentage zoals in de studie. In de subgroepanalyse naar PCI (wel/niet) werd een vergelijkbaar effect gezien voor durvalumab t.o.v. placebo in beide subgroepen. Op basis van dit resultaat lijkt durvalumab even effectief in patiënten die wel of geen PCI hebben ondergaan.

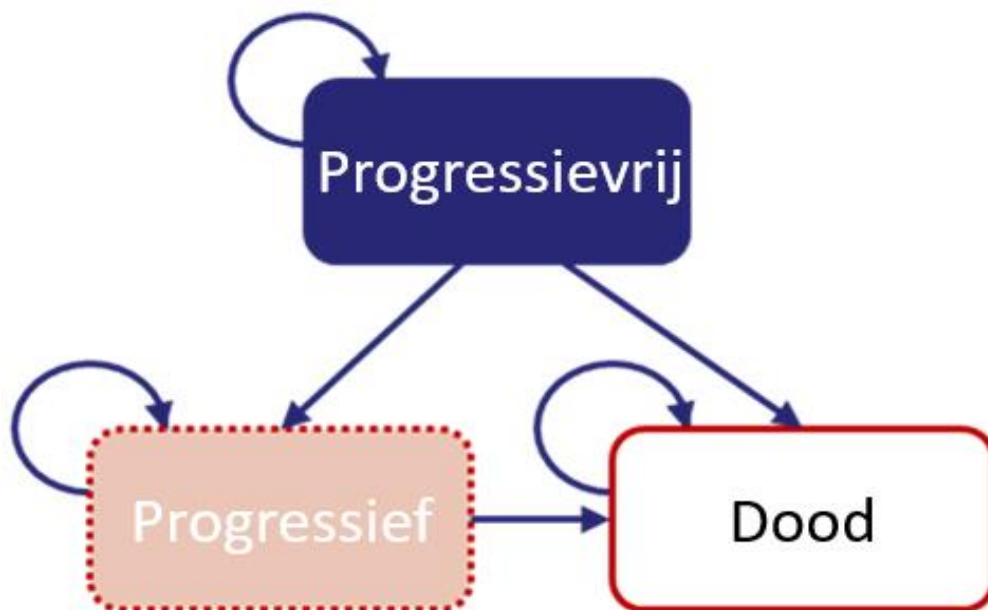
Tabel 1: PICOTS van de kosteneffectiviteitsanalyse.

Patiëntenpopulatie	Volwassen patiënten met LS-SCLC en WHO performance status van 0 of 1 bij wie de ziekte geen progressie heeft vertoond na platinabevattende concurrente chemoradiotherapie en eventuele profylactische hersenbestraling.
Interventie	Durvalumab intraveneus 1500 mg elke 4 weken. Durvalumab wordt gegeven tot ziekteprogressie, onaanvaardbare toxiciteit of maximaal 24 maanden. ^[2]
Vergelijkende behandeling	Actief volgen (placebo)
Uitkomsten	• Overleving (progressievrije [PFS] en algehele [OS]) • Time until treatment discontinuation (TTD) • Kwaliteit van leven • Incidentie ernstige ongunstige effecten
Tijd	38,6 jaar (levenslang)
Setting	Durvalumab wordt intraveneus toegediend als consolidatiebehandeling na behandeling met platinabevattende chemoradiotherapie. De toediening vindt plaats in het ziekenhuis, waarvoor de patiënt periodiek moet terugkomen om de infusie te ontvangen. Momenteel hoeven patiënten uitsluitend voor de periodieke controles (actief volgen) naar het ziekenhuis te komen.

2. Modelstructuur

Er is gebruik gemaakt van een *partitioned survival model* (PSM), bestaande uit de volgende gezondheidstoestanden: progressievrij, progressieve ziekte en dood. In figuur 1 is de modelstructuur weergegeven.

Figuur 1: Modelstructuur



3. Verdeling van patiënten over gezondheidstoestanden

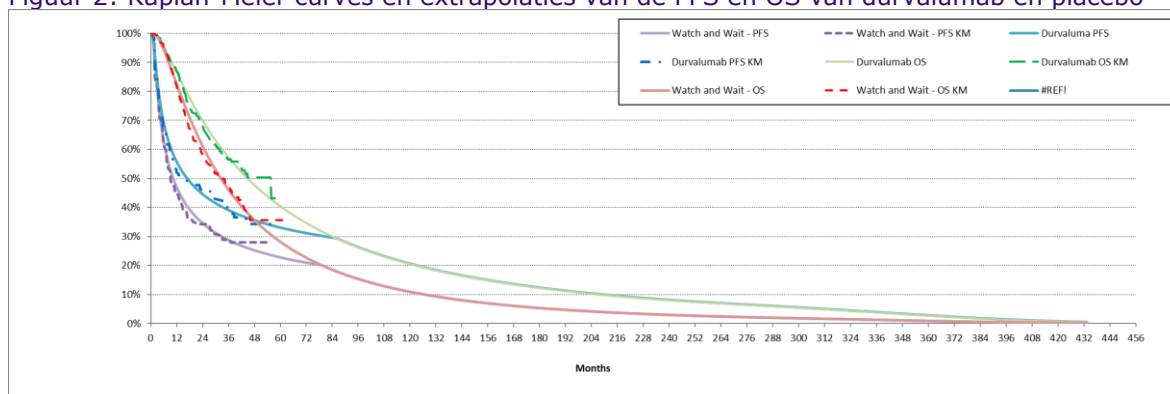
De verdeling van de patiënten over de gezondheidstoestanden is gebaseerd op de PFS en OS data zoals deze waargenomen zijn in de ADRIATIC-studie, en extrapolaties ervan.^[1] De data zijn gebaseerd op data cutoff 1 (15 januari 2024): dit is een geplande interimanalyse (tussentijdse analyse), uitgevoerd op het moment dat ongeveer 75% van de geplande gebeurtenissen (overlijdens) had plaatsgevonden. Er zijn volgens het statistisch plan van de ADRIATIC studie nog twee OS-analyses gepland, een tweede interimanalyse en de finale analyse. Op dit moment zijn er echter nog geen aanvullende of recentere data beschikbaar. De eerstvolgende analyse wordt volgens de registratiehouder verwacht in de 2e helft van 2027.

Omdat de follow-up van de ADRIATIC-studie niet voldoende is voor de levenslange tijdshorizon, worden de geobserveerde Kaplan-Meier curves van de durvalumab- en de placeboarm (PFS en de OS) geëxtrapoleerd.

Voor de extrapolatie van de PFS en OS gebruikt de registratiehouder standaardmodellen die worden geadviseerd in de richtlijn voor economische evaluaties.

In figuur 2 worden de geobserveerde en de geschatte progressievrije en algehele overleving voor beide behandelarmen weergegeven. In het figuur is te zien dat de geëxtrapoleerde PFS-curve voor beide behandelingen na verloop van tijd de OS-curve volgt. Dit gebeurt omdat de geëxtrapoleerde PFS-curve de OS-curve na een bepaald punt kruist. Na dit punt zijn alle nog levende patiënten progressievrij, en zullen zij dit ook blijven. Deze situatie is volgens de registratiehouder niet onrealistisch in een curatieve setting, zoals bij LS-SCLC; de curves na dit punt vertegenwoordigen patiënten die een complete remissie of 'genezing' van de primaire ziekte bereiken na behandeling met chemoradiotherapie en aanvullend durvalumab of actief volgen.

Figuur 2: Kaplan-Meier curves en extrapolaties van de PFS en OS van durvalumab en placebo



Voor de patiënten in de placebogroep was cross-over naar durvalumab bij progressie niet toegestaan. Data over vervolgbehandelingen werden verzameld in de studie.^[1] Na progressie hebben 95 patiënten (36%) in de durvalumab groep en 127 patiënten (48%) in de placebogroep een vervolgbehandeling gekregen. Daarvan kreeg respectievelijk 82 (31%) en 114 patiënten (43%) chemotherapie, en 17 (6%) en 31 patiënten (12%) immuuntherapie als onderdeel van hun vervolgbehandeling.

4. Utiliteiten

Voor het bepalen van de utiliteiten van de gezondheidstoestanden heeft de registratiehouder de ADRIATIC studie als uitgangspunt genomen (tabel 2). In deze studie is gebruik gemaakt van de EQ-5D-5L vragenlijst. Het Nederlandse tarief is toegepast.

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

Gezondheidstoestand	Utiliteit	95% BI
Progressievrij	0,884	0,872 – 0,897
Progressieve ziekte	0,849	0,829 – 0,870

In het model worden ook disutiliteiten als gevolg van bijwerkingen toegepast. Gegevens hierover zijn verkregen uit de ADRIATIC studie, het pakketadvies over durvalumab bij NSCLC en door input van de FE-adviesraad.^[1,4,5] De incidentie van bijwerkingen is gebaseerd op de ADRIATIC studie.

5. Kosten

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

De gemiddelde behandelduur van durvalumab is gebaseerd op de ADRIATIC studie. Extrapolatie om de gemiddelde behandelduur te berekenen was niet nodig omdat er geen patiënten meer behandeld werden met durvalumab op het moment van de interim analyse. De gemiddelde behandelduur met durvalumab bedroeg 11,6 maanden.

In het model zijn ook kosten van vervolgbehandelingen meegenomen. Deze waren gebaseerd op vervolgbehandelingen die volgens klinici in de Nederlandse praktijk worden gegeven en bestonden uit (combinatie)chemotherapie voor circa 75% van de patiënten in beide armen. De overige circa 25% kreeg geen vervolgbehandeling. In de ADRIATIC-studie werd ook immuuntherapie als vervolgbehandeling toegepast (zie tabel 3). In de base-case analyse wordt er in het model uitgegaan van de verdeling in vervolgbehandelingen uit de ADRIATIC studie

Tabel 3. Verdeling van de vervolgbehandelingen zoals waargenomen binnen de ADRIATIC studie

Vervolgbehandeling	Regime	Durvalumab	Actief volgen
Best ondersteunende zorg	(geen behandeling)	24,6%	19,6%
(combinatie) chemotherapie	Topotecan (oraal)	66,8%	64,4%
Immuuntherapie + chemotherapie	Durvalumab + chemo	1,2%	2,1%
	Atezolizumab + chemo	7,5%	13,8%

De mantelzorgbehoefte wordt gebaseerd op de inschatting van twee klinische experts uit de adviesraad.^[5] De mantelzorgbehoefte per vier weken van patiënten met LS-SCLC is in de base-case analyse verschillend tussen beide armen en in de verschillende gezondheidstoestanden (zie tabel 8 in bijlage B).

6. Validatie

De modelstructuur komt overeen met eerdere modellen binnen dit ziektegebied. De farmaco-economische adviesraad kon zich vinden in de modelstructuur.^[5] De inputgegevens aangaande een deel van de extrapolaties, vervolgbehandelingen, productiviteitsverliezen en mantelzorg zijn gevalideerd door drie Nederlandse klinische experts en één gezondheidseconomische expert. Een externe partij heeft gecontroleerd of de berekeningen in het model correct zijn. De modeluitkomsten op de korte termijn (tot max 5 jaar) zijn besproken met klinische experts en vergeleken met literatuur. Hiervoor zijn twee gerandomiseerde studies gebruikt (de CONVERT- en de CALGB 3061, met respectievelijk 6,8 jaar en 4,7 jaar follow-up data)^[6,7], waarin het effect van eenmaal daags of tweemaal daags radiotherapie werd onderzocht. Deze behandeling vond gelijktijdig plaats met platinum-etoposide chemotherapie, zoals ook toegepast in de ADRIATIC-studie. In beide studies is de 5-jaars PFS gerapporteerd, welke vergeleken is met de extrapolaties van het model. De studies zijn gebruikt ter validatie van de 5-jaars extrapolatie van PFS en OS bij de *actief volgen* arm. Tijdens de consultatie heeft de registratiehouder nogmaals twee klinische experts bevraagd over onder andere de klinische plausibiliteit van de 10 tot 20 jaar lange termijn overleving. Het Zorginstituut heeft ook de beroepsgroep hierover vragen gesteld.

7. Onzekerheidsanalyses

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

- Kortere tijdshorizon (studieduur 5 jaar en 50% van de base-case tijdshorizon is 19,3 jaar).
- Alternatieve langetermijn curves voor progressievrije overleving.
- Alternatieve langetermijn curves voor algehele overleving.
- Afname relatief behandel-effect (treatment waning) na 5, 10 en 15 jaar.
- Lagere utiliteit bij progressieve ziekte.
- Gelijkstellen mantelzorgbehoefte bij durvalumab en actief volgen beleid.
- Geen frictiekosten meenemen bij overlijden.

Resultaten

1. Base case analyse

De totale effecten, kosten, ICER en NMB zijn weergegeven in tabel 4.

De winst in QALY's is met name te zien in de progressievrije toestand. De incrementele kosten worden met name gedreven door de geneesmiddelenkosten van durvalumab, de hogere mantelzorgkosten en de hogere indirecte medische kosten vanwege een langere overleving.

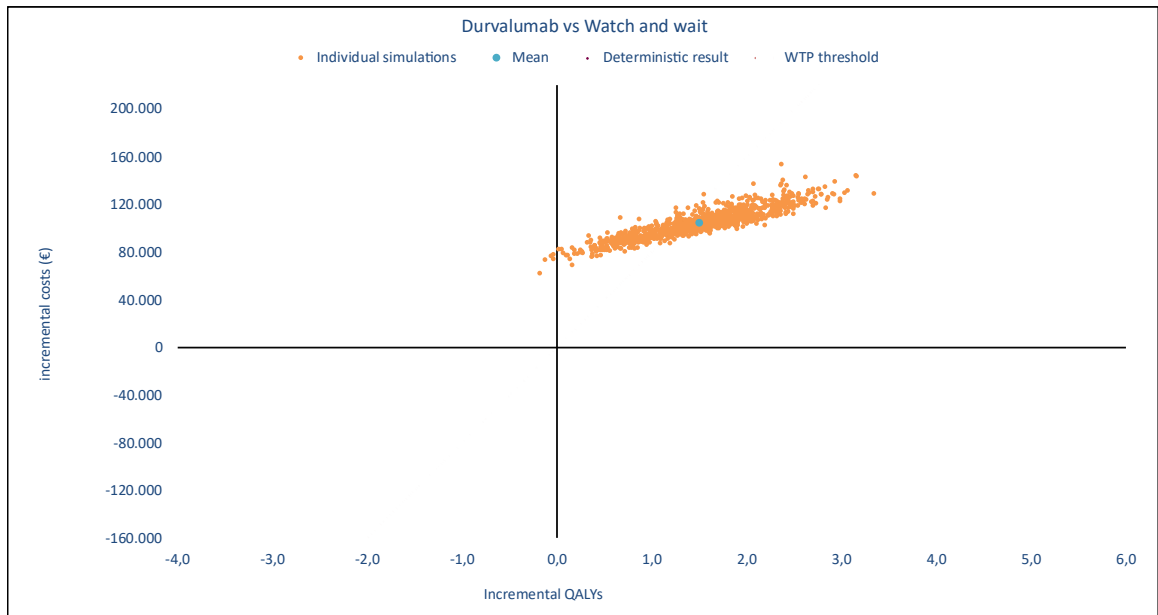
De probabilistische ICER van durvalumab in vergelijking met actief volgen bedraagt €69.057 per gewonnen QALY. De kans dat durvalumab kosteneffectief is in vergelijking met actief volgen tegen een referentiewaarde van €80.000 is ongeveer 64%.

Tabel 4: Incrementele effecten en kosten van behandeling met durvalumab versus actief volgen (1,5% discontering voor effecten en 3% voor kosten)

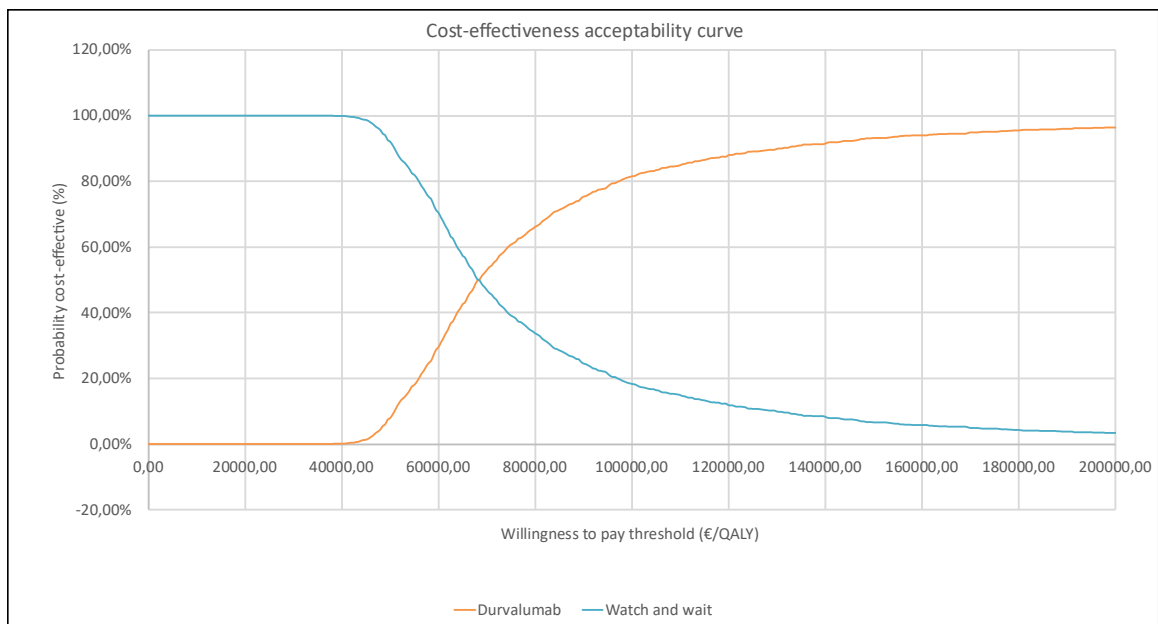
	Durvalumab	Actief volgen	incrementeel
Effecten			
Lys	6,07 (4,88 – 7,31)	4,29 (3,57 – 5,14)	1,78 (1,32 – 2,16)
QALYs	5,12 (4,11 – 6,17)	3,61 (3,00 – 4,31)	1,50 (0,62 – 2,17)
In PFS	4,23	2,73	1,50
In PD	0,89	0,88	0,01
Kosten			
Primaire behandeling	€75.145	€0	€75.145
Vervolgbehandelingen	€3.725	€6.015	-€2.290
Zorgkosten			
In PFS	€7.705	€5.286	€2.419
In PD	€3.535	€3.521	€14
Bijwerkingen	€135	€174	-€39
Terminale zorgkosten	€4.743	€4.982	-€239
Productiviteitsverlies	€2.320	€2.435	-€115
Mantelzorgkosten	€29.580	€15.422	€14.158
Reiskosten	€1.870	€590	€1.280
Indirecte medische kosten	€41.438	€27.896	€13.542
Totaal	€170.196 (€148.714 – €196.877)	€66.321 (€54.153 – €82.254)	€103.875 (€87.942 – €116.044)
Incrementele kosten per gewonnen QALY			€69.057
Net monetary benefit			€16.460

In figuur 3 en 4 zijn de *cost-effectiveness plane* (CE-plane) en de *cost-effectiveness acceptability curve* (CEAC) weergegeven.

Figuur 3: CE-plane van de probabilistische analyse



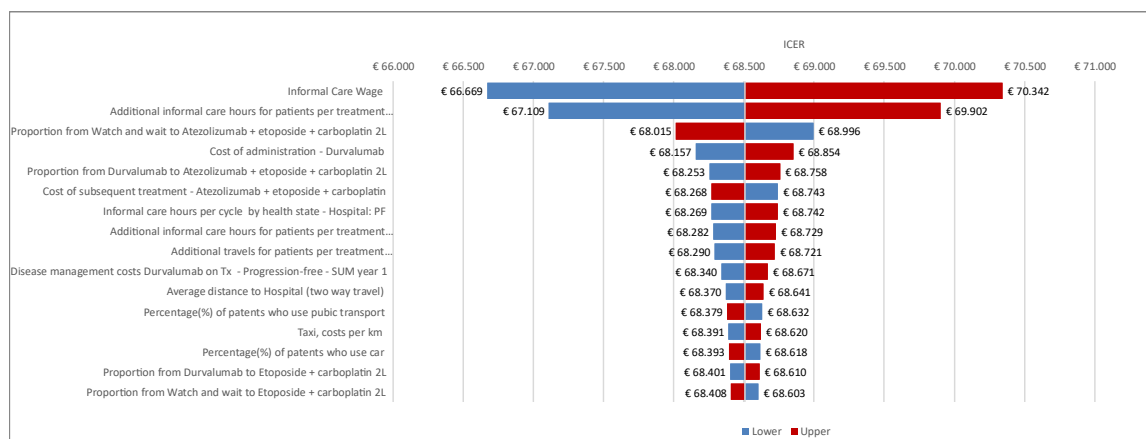
Figuur 4: Cost-effectiveness acceptability curve (CEAC)



2. Deterministische onzekerheidsanalyses (DSA)

In figuur 5 zijn de resultaten van de deterministische gevoeligheidsanalyse weergegeven. Het uurloon en aantal uren mantelzorg hebben de grootste invloed op de ICER.

Figuur 5: Tornado diagram van de deterministische gevoeligheidsanalyse, zoals gerapporteerd door de registratiehouder.



Afkortingen: PF = progressievrije gezondheidstoestand, 2L = vervolgbehandeling, km = kilometer, PD = progressieve gezondheidstoestand.

3. Scenarioanalyses

De registratiehouder heeft verschillende scenarioanalyses uitgevoerd, waarvan de belangrijkste in tabel 5 genoemd worden.

Tabel 5. Belangrijkste scenarioanalyses

	Scenarioanalyse	ICER QALY	Δ met base-case (%)
0	Base-case	€69.057	-
1a	Tijdshorizon 5 jaar (klinische studieduur):	€244.733	+254 %
1b	Tijdshorizon 19,3 jaar	€78.509	+14 %
2	Alternatieve modellen voor PFS voor beide behandelarmen	€66.837 tot €76.217	- 3% tot +10%.
3	Alternatieve modellen voor OS voor beide behandelarmen	€63.324 tot €230.087	-8% tot +233%
4a	Afname relatief behandel-effect na 5 jaar	€107.960	+56%
4b	Afname relatief behandel-effect na 10 jaar	€79.994	+16%
4c	Afname relatief behandel-effect na 15 jaar	€73.250	+6%
5	Lagere utiliteit bij progressieve ziekte	€67.946	-2%
6	Mantelzorgbehoefte bij durvalumab en actief volgen is gelijk.	€60.801 €62.310	-12% -10%
7	Geen frictiekosten meenemen bij overlijden	€69.257	0%

4. Value Of Information (VOI) analyse

De EVPI per patiënt en de populatie-EVPI bedragen respectievelijk €19.441 en €1.848.841 bij de huidige vraagprijs. Dit betekent dat de beslisonzekerheid (met betrekking tot wel/niet vergoeden) bij de huidige ICER €69.057 beperkt is.

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

De 'major' punten wegen het zwaarst mee in de beoordeling. Belangrijke discussiepunten die tijdens de beoordeling voldoende zijn afgehandeld, staan helemaal onderaan onder een apart kopje vermeld.

Methodiek

1. PICOTS

Major

n.v.t.

2. Modelstructuur

n.v.t.

3. Verdeling van patiënten over gezondheidstoestanden

Major

- Er bestaat onzekerheid over het aanhouden van de effecten op de lange termijn. Het is onduidelijk hoe lang het relatieve behandel-effect van durvalumab aanhoudt over de lange termijn. In de base case analyse van de registratiehouder wordt er vanuit gegaan dat het relatieve behandel-effect van durvalumab ten opzichte van actief volgen lang aanhoudt. De registratiehouder heeft op verzoek van het Zorginstituut scenario's toegevoegd waarbij treatment waning wordt toegepast (na 5 jaar, na 10 jaar of na 15 jaar). Uit deze scenario's blijkt hoe eerder het relatieve behandel-effect afneemt hoe groter de impact op de kosteneffectiviteit (hogere ICER). De beroepsgroep geeft over dit punt enerzijds aan dat 10 jaar na behandeling er geen recidief meer zal optreden. Anderzijds denken ze dat een continu aanhoudend relatief behandel-effect na stoppen van durvalumab klinisch niet volledig realistisch lijkt. Ze verwachten eerder dat het behandel-effect in de tijd geleidelijk zal afnemen. Hoewel immunotherapie kan leiden tot duurzame responsen bij een deel van de patiënten, blijft LS-SCLC een ziekte met een hoog risico op recidief. Het lijkt volgens de beroepsgroep daarom aannemelijker dat het verschil tussen durvalumab en actief volgen na verloop van tijd kleiner wordt. De twee door de registratiehouder geconsulteerde klinische experts geven aan dat het niet onredelijk is te veronderstellen dat er een duurzaam behandelvoordeel bestaat. Volgens hen zullen de meeste recidieven in de eerste twee jaar optreden; winst in die periode kan dus op langere termijn doorwerken. Op basis van ervaring met immunotherapie in andere tumortypen geloven ze wel in een langdurig relatief effect. Wel zullen de curves op zeer lange termijn in oncologie vaak weer meer naar elkaar toe bewegen door andere doodsoorzaken, tweede tumoren en comorbiditeit. Kortom, alle klinische experts denken wel dat er na stoppen met durvalumab een langdurig behandel-effect zal zijn, op z'n minst tot 10 jaar. Aangezien de beroepsgroep het aannemelijk vindt dat het behandel-effect in de tijd geleidelijk zal afnemen vindt het Zorginstituut het scenario waarbij na 10 jaar treatment waning wordt aangenomen meer klinisch plausibel. In de aangepaste base case analyse wordt nu dus wel uitgegaan van treatment waning 10 jaar na de start van de behandeling met durvalumab. De onzekerheid over de duur van het aanhoudend relatieve behandel-effect van durvalumab blijft echter wel bestaan.

Minor

n.v.t.

4. Utiliteiten

n.v.t.

5. Kosten

Minor

- Het Zorginstituut heeft twijfels bij het aantal uren mantelzorg dat is toegepast in de base-case analyse. In de analyse wordt aangenomen dat het mantelzorggebruik in de durvalumab arm hoger is dan in de actief volgen arm (zie tabel 7). Een reden daarvoor wordt door de registratiehouder niet gegeven en het aantal mantelzorguren is gebaseerd op de input van de door de registratiehouder geconsulteerde klinische adviesraad. De input van deze klinische experts was echter niet zo eenduidig en dus onzeker, want de input was slechts gebaseerd op twee experts. Het Zorginstituut kon zich niet vinden in de veel hogere mantelzorgbehoefte voor de met durvalumab behandelde patiënten, dat leek niet logisch en deze aanname had beter onderbouwd moeten worden. De registratiehouder heeft wel in scenario-analyses onderzocht wat de invloed is als de mantelzorgkosten van beide behandelingen aan elkaar gelijk verondersteld worden (een scenario o.b.v. de durvalumab mantelzorguren en een scenario o.b.v. actief volgen mantelzorguren). De ICER wordt dan 10% en 12% lager. Het is daarbij ook opvallend dat de productiviteitsverliezen juist andersom uitpakken. Patiënten in de *actief volgen* arm kunnen minder goed werken dan de patiënten die durvalumab kregen maar de patiënten in de durvalumab arm hebben meer mantelzorg nodig. Dat is volgens het Zorginstituut niet consistent. Het is echter voorstelbaar dat patiënten die met durvalumab worden behandeld, last zullen hebben van de behandeling zelf en ook regelmatig naar het ziekenhuis moeten gaan ter controle en de behandeling zelf. Daarvoor is wellicht ook mantelzorg nodig. Dit kan de grotere mantelzorgbehoefte in de durvalumab groep enigszins verklaren.

Tabel 7. Mantelzorgbehoefte in uren per vier weken zoals aangenomen in de base-case analyse van de registratiehouder.

Totale mantelzorgbehoefte	PF	PD
Durvalumab	12	46
Actief volgen	4	40

- Het Zorginstituut vindt het opvallend dat frictiekosten worden toegerekend aan mensen die overlijden. De verwachting is immers dat als iemand komt te overlijden ze in de 3 maanden daarvoor ook al niet gewerkt hebben en dat de frictieperiode daarmee al is verstreken. De registratiehouder geeft in reactie daarop aan dat patiënten niet uitsluitend overlijden vanuit een langdurige periode van verminderde productiviteit; overlijden kan ook relatief onverwacht plaatsvinden, bijvoorbeeld vanuit de progressievrije toestand, waardoor niet altijd sprake is van een lange voorafgaande periode waarin reeds geen arbeid werd verricht. De registratiehouder heeft een aanvullende scenarioanalyse uitgevoerd waarin de frictiekosten bij overlijden op nul worden gesteld, om de impact van deze aanname te onderzoeken. Dit blijkt geen invloed te hebben op de ICER.

6. Validatie

n.v.t.

7. Onzekerheidsanalyses

n.v.t.

8. Resultaten kosteneffectiviteitsanalyse en onzekerheidsanalyses

n.v.t.

Discussiepunten die tijdens het beoordelingsproces zijn afgehandeld

- De ADRIATIC studie lijkt voldoende representatief voor de Nederlandse klinische praktijk: de vergelijkende behandeling is actief volgen, en dit komt overeen met hoe patiënten in Nederland behandeld worden. Bovendien komt de gemiddelde leeftijd van de patiënten uit de studie overeen met die van de Nederlandse patiënten. Ook includeert de studie fitte patiënten die zijn voorbehandeld met concurrente CRT. Voor deze groep voldoet durvalumab aan de stand van de wetenschap en praktijk. De kosteneffectiviteitsanalyse geeft geen uitkomsten over de kosteneffectiviteit van de inzet van durvalumab bij minder fitte patiënten (WHO performance score van 2 of hoger) en die sequentieel met CRT zijn voorbehandeld, omdat voor deze patiënten durvalumab niet voldoet aan stand wetenschap en praktijk en de ADRIATIC-studie deze patiënten niet heeft geïncludeerd.
- Het Zorginstituut had onvoldoende vertrouwen in de initieel gekozen extrapolaties voor het schatten van de lange-termijn progressievrije overleving en de overleving. Door de schatting bleven er in het model nog patiënten tot meer dan 30 jaar na diagnose progressievrij en in leven. Alleen korte termijn schattingen waren aan klinische experts voorgelegd (tot 5 jaar), terwijl de progressievrije en algehele overleving heel lang leken aan te houden in het model. Het Zorginstituut was van mening dat de langetermijn schattingen bij gebruik van de lognormale curve (voor OS) en de Generalized Gamma (voor PFS) meer klinische plausibel zijn omdat die uitkomsten o.a. meer overeenkomen met IKNL data. Ter validatie zijn zowel de initieel gebruikte langetermijn schattingen van de registratiehouder als de door het Zorginstituut meer klinisch plausibel geachte schattingen als twee scenario's aan de beroepsgroep voorgelegd. De beroepsgroep vond (net als het Zorginstituut) de 10, 15-en 20 jaarsschattingen die resulteren uit log-normale curve voor OS en de Generalized Gamma curve voor PFS het meest realistisch. Deze curves zijn nu door de registratiehouder gebruikt in de base-case analyse, en dat geeft het Zorginstituut nu voldoende vertrouwen in de langetermijn extrapolaties van PFS en OS.
- Door de keuzes in de extrapolaties kruisen na 10 jaar de PFS-en OS curve elkaar en treedt bij vrijwel geen patiënt meer ziekteprogressie op. Dus vanaf dat moment zullen alle levende patiënten progressievrij zijn en blijven. Het Zorginstituut kon niet beoordelen of deze modeluitkomst klinisch plausibel was en heeft dit ter validatie voorgelegd aan de beroepsgroep. Zij gaven aan dat 10 jaar na behandeling er geen recidief meer zal optreden, echter deze patiënten die vaak een rookgeschiedenis hebben zullen wel een verhoogd risico hebben op een tweede primaire longtumor of andere comorbiditeit gerelateerd aan de rookgeschiedenis zoals hart- en vaatziekten, met ook hierbij kans op overlijden. Ook twee door de registratiehouder geconsulteerde klinische experts achten een duurzaam behandel-effect van durvalumab medisch plausibel en gezien de rol van comorbiditeit, achtergrondmortaliteit en nieuwe tumoren kunnen zij zich ook vinden in de conservatievere PFS en OS die nu wordt aangenomen. Doordat er nu een minder optimistische PFS curve is gekozen (zie vorige bullet) is het Zorginstituut van mening dat dit kritiekpunt voldoende is aangepast.
- Het Zorginstituut heeft de registratiehouder verzocht om de kosten van vervolgbehandelingen te baseren op de vervolgbehandelingen zoals deze in de ADRIATIC studie zijn meegenomen. Dit heeft de registratiehouder aangepast.

Referenties

1. Cheng Y, Spigel DR, Cho BC, Laktionov KK, Fang J, Chen Y, et al. Durvalumab after Chemoradiotherapy in Limited-Stage Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2024;391(14):1313-27.
2. (EMA) EMA. SmPC Durvalumab. 2024.
3. Tomassen ML, Aarts MJ, Peters M, van Lindert A, De Ruyscher DKM, Verhoeff JJC, van Rossum PSN. Prophylactic cranial irradiation in patients with small cell lung cancer in The Netherlands: A population-based study. *Clin Transl Radiat Oncol*. 2021;27:157-63.
4. Pakketadvies sluisgeneesmiddel durvalumab (Imfinzi®) voor volwassenen met lokaal gevorderd, irresectabel niet-kleincellig longcarcinoom. Zorginstituut Nederland; 2019.
5. IQVIA. Validatierapport voor durvalumab als behandeling van LS-SCLC.; 2025.
6. Walls GM, Mistry H, Barlesi F, Bezjak A, Pechoux CL, O'Brien M, et al. Long-Term Outcomes After Concurrent Once- or Twice-Daily Chemoradiation in Limited-Stage Small Cell Lung Cancer: A Brief Report From the CONVERT Trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2024;119(5):1386-90.
7. Bogart J, Wang X, Masters G, Gao J, Komaki R, Gaspar LE, et al. High-Dose Once-Daily Thoracic Radiotherapy in Limited-Stage Small-Cell Lung Cancer: CALGB 30610 (Alliance)/RTOG 0538. *J Clin Oncol*. 2023;41(13):2394-402.
8. CieBOM. Durvalumab na chemoradiotherapie bij 'limited-stage' kleincellig longcarcinoom. 2025.
9. National Institute for Health and Care Excellence (NICE) Durvalumab for treating limited-stage small-cell lung cancer after platinum-based chemoradiotherapy | Guidance | October 2025
10. Trigg LA, Melendez-Torres GJ et al. Treatment Effect Waning Assumptions: A Review of National Institute of Health and Care Excellence Technology Appraisals. *VALUE HEALTH*. 2024; 27(8):1003-1011