



> Retouradres Postbus 320, 1110 AH Diemen

Aan de Staatssecretaris van
Volksgezondheid, Welzijn en Sport
Postbus 20350
2500 EJ 'S-GRAVENHAGE

2021038253

Datum 26 oktober 2021
Betreft Pakketadvies cemiplimab (Libtayo®)

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

T +31 (0)20 797 85 55

Contactpersoon
mw. J.M. van der Waal
T +31 (0)6 120 017 28

Onze referentie
2021038253

Geachte heer Blokhuis,

Zorginstituut Nederland adviseert u over cemiplimab (Libtayo®) bij de eerstelijnsbehandeling van stadium IIIBC-IV niet-kleincellig longcarcinoom (NSCLC) bij volwassen patiënten met PD-L1 expressie $\geq 50\%$ zonder EGFR/ALK/ROS1-aberraties. Aanleiding voor dit advies vormde de plaatsing van genoemd middel in de pakketsluit voor dure geneesmiddelen.

Zorginstituut Nederland is tot de conclusie gekomen dat cemiplimab bij de genoemde indicatie voldoet aan het wettelijke criterium 'stand van de wetenschap en praktijk'. Hierbij heeft het Zorginstituut vastgesteld dat de therapeutische waarde van dit middel gelijk is aan de waarde van pembrolizumab. Beide behandelopties hebben een klinisch relevant effect op overleving. Toepassing van cemiplimab gaat echter gepaard met meerkosten. De hoogte van deze meerkosten is voor het Zorginstituut niet te bepalen omdat de daadwerkelijke prijs van pembrolizumab niet bekend is. Wij adviseren u de nieuwe behandeling in het pakket op te nemen, mits de nettoprijs na succesvolle prijsonderhandelingen met de registratiehouder niet hoger is dan de nettoprijs van de bestaande behandeling. Hierbij willen wij aangeven dat de Adviescommissie Pakket heeft geadviseerd dat de prijs voor een behandeling lager zou moeten worden wanneer er meer middelen beschikbaar zijn.

Algemeen

Het Zorginstituut maakt op uw verzoek vanuit het oogpunt van het uit gezamenlijke premies betaalde basispakket, de afweging of nieuwe zorg onderdeel zou moeten zijn van het verzekerde pakket. We maken hierbij een weging, zowel in wetenschappelijke zin, als vanuit maatschappelijk draagvlak en we wegen aspecten van doelmatigheid en transparantie. Het Zorginstituut heeft Libtayo® beoordeeld aan de hand van de vier pakketcriteria¹: effectiviteit², kosteneffectiviteit³, noodzakelijkheid en uitvoerbaarheid.

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

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

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

Integrale weging pakketcriteria

Zorginstituut Nederland
Zorg
Geneesmiddelen

Stand van wetenschap en praktijk

De effectiviteit van cemiplimab bij de behandeling van stadium IIIBC-IV NSCLC bij volwassen patiënten met PD-L1 expressie $\geq 50\%$ zonder EGFR/ALK/ROS1-aberraties is onderzocht in één open-label, gerandomiseerde, gecontroleerde studie (EMPOWER-Lung 1). Mediane OS was 22,1 maanden in de cemiplimab-groep (95% BI: 17,7-niet bereikt) en 14,3 maanden in de controlegroep (95% BI: 11,7-19,2), wat een hazard ratio (HR) van 0,68 (95% BI: 0,53-0,87) geeft. Deze resultaten voldoen aan de PASKWIL-criteria. De controlegroep in de studie bestond uit 4-6 cycli chemotherapie, wat de standaardbehandeling was ten tijde van de start van de studie. Tegenwoordig bestaat de standaardbehandeling echter uit pembrolizumab monotherapie. Daarom is er in de beoordeling een indirecte vergelijking gemaakt tussen cemiplimab en pembrolizumab.

Datum
26 oktober 2021

Onze referentie
2021038253

Het maken van een indirecte vergelijking tussen cemiplimab en pembrolizumab is vanwege verschillen in studieopzet (cross-over wel/niet toegestaan, patiëntenkenmerken (nooit rokers niet/wel geïnccludeerd) en follow-upduur (13 maanden vs. 43 maanden) lastig. Hierdoor is het op basis van de resultaten uit de GRADE-beoordeling onduidelijk of er klinisch relevante verschillen zijn tussen de behandelopties met betrekking tot de algehele overleving. De puntschatters van de HRs/RRs van de indirecte vergelijking laten op de algehele overleving en de incidentie ernstige ongunstige effecten geen (grote) verschillen zien. In de studie naar pembrolizumab is geen kwaliteit van leven meegenomen, om deze reden kon hier geen vergelijking worden uitgevoerd.

De effecten van cemiplimab lijken in dezelfde range te liggen als die van pembrolizumab. Het is daarnaast evident dat cemiplimab een klinisch relevant effect heeft op de algehele overleving vergeleken met enkel chemotherapie, net als pembrolizumab.

Budgetimpact

Naar verwachting komen 1.772 patiënten in aanmerking voor behandeling met cemiplimab. Het Zorginstituut gaat uit van 20% marktpenetratie in jaar 3 na opname. Het Zorginstituut verwacht dus dat in jaar 3 na opname 354 patiënten gebruik zullen maken van cemiplimab. De behandeling kost gemiddeld €40.688 per patiënt per jaar. Dit is iets duurder dan de lijstprijs van pembrolizumab (€40.153). Het Zorginstituut gaat hierbij uit van het gemiddeld aantal gedeclareerde toedieningen per jaar voor deze indicatie.

Uitgaande van een marktpenetratie van 20% zal de budgetimpact, door substitutie van pembrolizumab, naar verwachting €189.727 bedragen. Voor deze berekeningen is gebruik gemaakt van de lijstprijs van beide middelen. Voor pembrolizumab is een confidentieel prijsarrangement afgesloten, om deze reden is de daadwerkelijke budgetimpact onbekend. Deze zal echter wel hoger liggen dan de door het Zorginstituut berekende budgetimpact vanwege de lagere (onderhandelde) prijs van pembrolizumab.


Kosteneffectiviteit

Vanwege de overeenkomsten in effectiviteit (gelijke therapeutische waarde) van cemiplimab en pembrolizumab, heeft het Zorginstituut geen kosteneffectiviteitsanalyse uitgevoerd.

Eindconclusie

Het Zorginstituut adviseert u Libtayo® op te nemen in het verzekerde pakket mits de nettoprijs na succesvolle prijsonderhandelingen met de registratiehouder niet hoger is dan de nettoprijs van de bestaande behandeling. Doordat er sprake is van een gelijke waarde ten opzichte van een reeds vergoed product en er geen aanwijzingen zijn dat het ene product te prefereren is boven het andere, adviseren wij u bij de prijsonderhandeling rekening te houden met de bestaande korting op de reeds vergoede middelen.

Hoogachtend,


Sjaak Wijma
Voorzitter Raad van Bestuur

Zorginstituut Nederland

Zorg
Geneesmiddelen

Datum

26 oktober 2021

Onze referentie

2021038253



Farmacotherapeutisch rapport cemiplimab
(Libtayo®) bij de eerstelijnsbehandeling van
stadium IIIBC-IV niet-kleincellig
longcarcinoom (NSCLC) bij volwassen
patiënten met PD-L1 expressie $\geq 50\%$ zonder
EGFR/ALK/ROS1-aberraties

Onderdeel van de initiële beoordeling van specialistische
geneesmiddelen

Datum 30 augustus 2021
Status Definitief

Colofon

Zaaknummer	2021021751
Volgnummer	2021022025
Contactpersoon	mevr. dr. J.M. van der Waal, plv. secretaris AWaal@zinl.nl
Auteur(s)	A.H. Huisman
Afdeling	Sector Zorg, afdeling Pakket

Inhoud

Colofon 1

Afkortingen 5

Samenvatting 7

1 Inleiding 9

1.1 Aanleiding 9

1.2 Achtergronden 9

2 Methode systematisch literatuuronderzoek 13

2.1 Vraagstelling 13

2.2 Zoekstrategie 14

2.3 Selectiecriteria 15

3 Resultaten 17

3.1 Resultaten literatuursearch 17

3.2 Kenmerken geïnccludeerde studies 17

3.3 Gunstige effecten interventie 19

3.4 Ongunstige effecten 21

3.5 Ervaring 26

3.6 Toepasbaarheid 26

3.7 Gebruiksgemak 26

4 Eindbeoordeling 27

4.1 Bespreking relevante aspecten 27

4.2 Eindconclusie 27

Bijlage 1: Zoekstrategie 29

Bijlage 2: Overzicht geïnccludeerde studies 31

Bijlage 3: Overzicht geëxcludeerde fase 3 RCTs 33

Bijlage 5: Baseline tabel 35

Bijlage 6: Beoordeling risico op bias 37

Bijlage 7: GRADE evidence profielen 39

Literatuur 41

Afkortingen

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

Samenvatting

In dit farmacotherapeutisch rapport beschrijft Zorginstituut Nederland de inhoudelijke beoordeling van de waarde van cemiplimab (Libtayo®) als eerstelijnsbehandeling van stadium IIIBC-IV niet-kleincellig longcarcinoom (NSCLC) bij volwassen patiënten met PD-L1 expressie $\geq 50\%$ zonder EGFR/ALK/ROS1-aberraties. Cemiplimab is daarbij vergeleken met pembrolizumab op de criteria gunstige effecten, ongunstige effecten, ervaring, toepasbaarheid en gebruiksgemak. Zorginstituut Nederland heeft zich hierbij laten adviseren door haar Wetenschappelijke Adviesraad (WAR).

De effectiviteit van cemiplimab bij de behandeling van stadium IIIBC-IV NSCLC is onderzocht in één open-label, gerandomiseerde, gecontroleerde studie (EMPOWER-Lung 1). De resultaten laten zien dat het geneesmiddel een statistisch significant en klinisch relevant effect heeft op de algehele overleving vergeleken met chemotherapie. De overlevingswinst voldoet aan de PASKWIL-criteria en is consistent over de subgroepen.

De huidige standaardbehandeling bestaat echter niet meer uit chemotherapie maar uit pembrolizumab monotherapie. Hierdoor was het noodzakelijk om een indirecte vergelijking tussen cemiplimab en pembrolizumab te maken. Het maken van een indirecte vergelijking tussen EMPOWER-Lung 1 studie en de KEYNOTE-042 (pembrolizumab) studie is vanwege verschillen in studieopzet, patiëntenkenmerken en follow-upduur lastig. Hierdoor is het op basis van de resultaten uit de GRADE-beoordeling onduidelijk of er klinisch relevante verschillen zijn tussen de behandelopties met betrekking tot de algehele overleving. Het lijkt er echter op dat er geen klinisch relevante verschillen tussen cemiplimab en pembrolizumab zijn, dit blijkt ook uit de ondersteunende KEYNOTE-24 studie. Ondanks dat de indirecte vergelijking lastig te maken is, is het evident dat cemiplimab een klinisch relevant effect heeft op de algehele overleving, net als pembrolizumab.

De ongunstige effecten van de verschillende behandelopties komen redelijk overeen. Ze veroorzaken allemaal met name immuungerelateerde ongunstige effecten, waaronder huiduitslag, jeuk en hypothyreodie. Het is onduidelijk wat het verschil is tussen cemiplimab en pembrolizumab op de ongunstige effecten. Daarnaast is het vanwege het grote betrouwbaarheidsinterval onduidelijk of er een verschil is tussen cemiplimab en pembrolizumab in het aantal stakers door ongunstige effecten.

Cemiplimab als eerstelijnsbehandeling bij stadium IIIBC-IV niet-kleincellig longcarcinoom (NSCLC) van volwassen patiënten met PD-L1 expressie zonder EGFR/ALK/ROS1-aberraties voldoet daarom aan de stand van de wetenschap en praktijk en is daarmee een te verzekeren prestatie. Cemiplimab heeft daarbij een gelijke therapeutische waarde ten opzichte van pembrolizumab bij volwassen patiënten met stadium IIIBC-IV NSCLC met PD-L1 expressie $\geq 50\%$ zonder EGFR/ALK/ROS1-aberraties.

De bespreking van dit farmacotherapeutisch rapport is door de Wetenschappelijke Adviesraad van Zorginstituut Nederland afgerond in haar vergadering van 30 augustus 2021.

1 Inleiding

1.1 Aanleiding

Zorginstituut Nederland beoordeelt in dit rapport de waarde van cemiplimab bij eerstelijnsbehandeling van stadium IIIBC-IV niet-kleincellig longcarcinoom (NSCLC) bij volwassen patiënten met PD-L1 expressie $\geq 50\%$ zonder EGFR/ALK/ROS1-aberraties. t.o.v. de standaard- of gebruikelijke behandeling.

<p><i>Stofnaam:</i> cemiplimab (Libtayo®); 350 mg (50mg/mL) concentraat voor oplossing voor infusie ^[1]</p>
<p><i>Geregistreerde indicatie:</i> Libtayo® is als monotherapie geïndiceerd voor de eerstelijnsbehandeling van volwassen patiënten met niet-kleincellige longkanker (NSCLC) met PD-L1-expressie (in $\geq 50\%$ tumorcellen), zonder EGFR-, ALK- of ROS1-aberraties, met:</p> <ul style="list-style-type: none">• Lokaal gevorderde NSCLC die geen kandidaat zijn voor definitieve chemoradiotherapie, of• metastatische NSCLC.
<p><i>Claim van de fabrikant:</i> Voor de eerstelijns standaardbehandeling voor patiënten met PD-L1 $\geq 50\%$, ongeacht tumorhistologie, heeft cemiplimab een therapeutische gelijke waarde ten opzichte van pembrolizumab.</p>
<p><i>Doseringsadvies:</i> De aanbevolen dosis is 350 mg elke 3 weken (Q3W) toegediend als intraveneus infuus gedurende 30 minuten. De behandeling kan worden voortgezet tot ziekteprogressie of onacceptabele toxiciteit optreedt.</p>
<p><i>Samenstelling:</i> Concentraat voor oplossing voor infusie (steriel concentraat).</p> <p>Heldere tot licht opalescente, kleurloze tot lichtgele oplossing met een pH van 6,0 en osmolaliteit tussen 300 en 360 mmol/kg. De oplossing kan een minieme hoeveelheid doorschijnende tot witte deeltjes bevatten in een injectieflacon voor eenmalig gebruik.</p>
<p><i>Werkingsmechanisme:</i> Cemiplimab is een volledig humaan monoklonaal antilichaam bestaand uit immunoglobuline G4 (IgG4), dat zich bindt aan PD-1 en zijn interactie met PD-L1 en PD-L2 blokkeert. Inzetten van PD-1 met zijn liganden PD-L1 en PD-L2, te vinden op cellen met antigenen en die te vinden kunnen zijn op tumorcellen en/of andere cellen in de micro-omgeving van de tumor, resulteert in remming van de werking van T-cellen, zoals proliferatie, uitscheiding van cytokinen en cytotoxische activiteit. Cemiplimab maakt T-celrespons mogelijk, waaronder antitumorresponsen, via blokkering van PD-1-binding aan de PD-L1- en PD-L2-liganden.</p>
<p><i>Bijzonderheden:</i> Cemiplimab wordt voor de zeldzame indicatie cutaan plaveiselcelcarcinoom van de huid (CSCC) bekostigd middels het DRUG Access Protocol (DAP).^[2] Cemiplimab wordt nog niet vergoed voor NSCLC en basaal cel carcinoom (BCC).</p>

1.2 Achtergronden

1.2.1 Aandoening

Longkanker wordt beschreven als ongeremde celgroei (kanker) in weefsels van de

longen. Er zijn grofweg twee verschillende typen longkanker; kleincellige longkanker (SCLC) en niet-kleincellige longkanker (NSCLC). In 80-90% van de gevallen betreft het NSCLC. NSCLC is weer onder te verdelen in verschillende histologische subtypes, namelijk plaveiselcelcarcinoom en non-plaveiselcelcarcinoom (waaronder adenocarcinoom, grootcellig carcinoom en ongedifferentieerd carcinoom). Longkanker is volgens de *World Health Organization* (WHO) bij 71% van de gevallen toe te schrijven aan blootstelling aan sigarettenrook. Andere risicofactoren zijn blootstelling aan asbest, arsenicum, radongas en non-tabak gerelateerde polycyclische aromatische koolwaterstoffen. [3]

1.2.2 *Symptomen en ernst*

Longkanker kan veel verschillende klachten veroorzaken, afhankelijk van de plaats en grootte van de tumor en van eventuele uitzaaiingen. De klachten kunnen te maken hebben met de luchtwegen zoals veranderingen in het hoestpatroon, het ophoesten van bloed, kortademigheid, vaak terugkerende longontsteking, aanhoudende heesheid en zeurende pijn in de borststreek, rug of bij de schouders. Maar ook verminderde eetlust, algehele malaise en gewichtsverlies kunnen zich in een vroeg stadium al manifesteren [4].

Het ziektestadium van longkanker loopt van stadium I tot IV, waarbij stadium IIIB overeenkomt met lokaal gevorderde (met lymfeknoopmetastasen) longkanker en stadium IV met gemetastaseerde longkanker. Patiënten met gemetastaseerde ziekte kunnen niet meer in aanmerking komen voor een in opzet curatieve behandeling. De 5-jaarsoverleving is gemiddeld 62% in stadium I, 44% in stadium II, 19% in stadium III en slechts 3% in stadium IV [5, 6]. De laatste jaren komen er echter steeds meer behandelopties beschikbaar, waardoor de verwachting is dat de 5-jaarsoverleving zal toenemen.

1.2.3 *Prevalentie en incidentie*

Volgens het IKNL waren er in 2020 ongeveer 36.000 patiënten in Nederland die longkanker hebben of hebben gehad (20-jaarsprevalentie). Daarnaast worden er jaarlijks ongeveer 14.000 mensen in Nederland gediagnosticeerd met longkanker, waarvan ongeveer 10.000 mensen de diagnose NSCLC krijgen [6]. Er zijn iets meer mannen dan vrouwen (55% vs 45%) in Nederland met longkanker. Bij de diagnose van NSCLC bevindt 16% van de patiënten zich in stadium I, 9% in stadium II, 25% in stadium III en 50% in stadium IV [5].

1.2.4 *Standaardbehandeling of gebruikelijke behandeling*

De behandeling van NSCLC wordt zowel in een Nederlandse richtlijn (2020) als in een Europese richtlijn (ESMO, 2020) beschreven [7, 8]. Ook heeft de Commissie Beoordeling Oncologische Middelen (cieBOM) van de Nederlandse Vereniging voor Medische Oncologie (NVMO) meerdere adviezen uitgebracht over de behandelingen van longkanker met immunotherapie [9-12].

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

plaveiselcelcarcinoom met een PD-L1 expressie $< 50\%$ gaat de voorkeur primair uit naar platinum-pemetrexed-pembrolizumab of carboplatine-paclitaxel-bevacizumab-atezolizumab. Bij plaveiselcelcarcinoom kan carboplatine-paclitaxel-pembrolizumab worden overwogen bij een PD-L1 expressie van $\geq 50\%$. Patiënten met plaveiselcelcarcinoom met een PD-L1 $< 50\%$ dienen bij voorkeur met carboplatine-paclitaxel-pembrolizumab te worden behandeld ^[13].

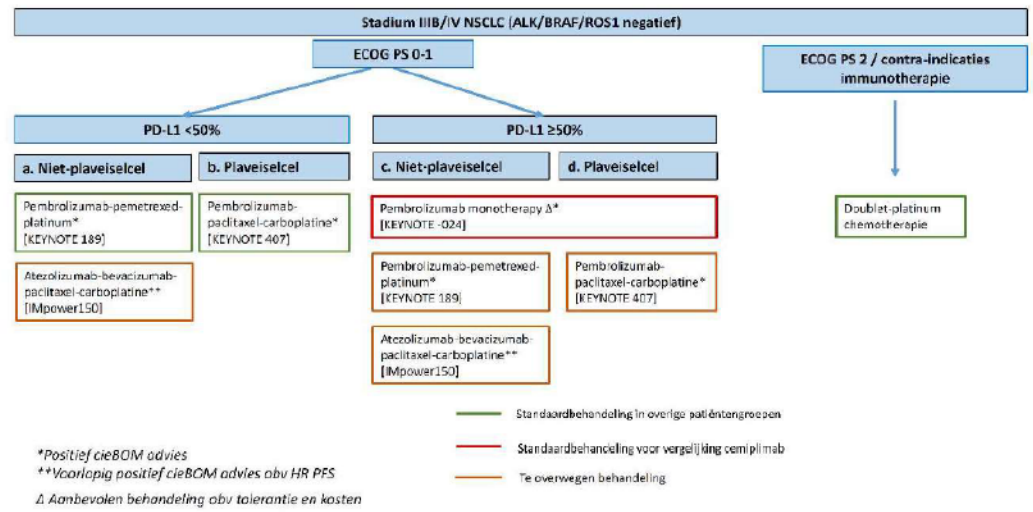
In de meer recente ESMO-richtlijn uit 2020 wordt beschreven dat de standaard eerstelijnsbehandeling van patiënten met stadium IV NSCLC tegenwoordig uit immunotherapie dient te bestaan, tenzij er sprake is van een contra-indicatie voor immunotherapie. In de richtlijn wordt onderscheid gemaakt tussen de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

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

Daarnaast worden ipilimumab in combinatie met nivolumab en ipilimumab en platina-bevattende chemotherapie als optionele, destijds niet-geregistreerde behandelopties genoemd, op dit moment is deze behandeling geregistreerd ^[7].

De cieBOM heeft een positief advies gegeven voor de eerstelijnsbehandeling van patiënten met NSCLC en een PD-L1-expressie van $\geq 50\%$ met pembrolizumab ^[9]. Voor de behandeling van patiënten met non-plaveiselcel NSCLC, ongeacht PD-L1-expressie, heeft behandeling met pembrolizumab in combinatie met pemetrexed en een platinahoudend chemotherapeuticum een positief advies gekregen en daarnaast heeft behandeling met atezolizumab in combinatie met bevacizumab, paclitaxel en carboplatine een voorlopig advies gekregen ^[10, 12]. Voor de behandeling van patiënten met plaveiselcel NSCLC, ongeacht PD-L1-expressie, heeft behandeling met pembrolizumab in combinatie met carboplatine en (nab-)paclitaxel een positief advies gekregen ^[11]. Deze (voorlopige) positieve adviezen van de cieBOM gelden alleen voor patiënten met ECOG PS 0-1.

Samenvattend bestaat de standaardbehandeling van patiënten met een PD-L1-expressie $\geq 50\%$ zonder EGFR/ALK/ROS1-aberraties en ECOG PS 0-1 tegenwoordig uit monotherapie met pembrolizumab en van patiënten ongeacht PD-L1-expressie en ECOG PS 0-1 uit pembrolizumab, atezolizumab of atezolizumab/bevacizumab, allen in combinatie met chemotherapie. Voor eerstelijnsbehandeling met enkel chemotherapie is op dit moment alleen een plaats bij patiënten met een contra-indicatie voor immunotherapie. Dit is bevestigd door de NVALT. Aangezien de behandeling met cemiplimab alleen geregistreerd is voor patiënten met PD-L1 $\geq 50\%$ wordt alleen monotherapie met pembrolizumab als vergelijkende behandeling meegenomen in deze beoordeling. Het huidige behandelalgoritme en de mogelijke plaats van cemiplimab chemotherapie is weergegeven in Figuur 1.



Figuur 1: Verschillende behandelopties bij stadium IV NSCLC (zonder ALK/BRAF/EGFR/ROS1 mutatie) gesplitst op mate van PD-L1-expressie volgens de ESMO-richtlijn uit 2020. ^[14]

2 Methode systematisch literatuuronderzoek

2.1 Vraagstelling

Voldoet cemiplimab (Libtayo®) bij eerstelijnsbehandeling van stadium IIIBC-IV niet-kleincellig longcarcinoom (NSCLC) bij volwassen patiënten met PD-L1 expressie $\geq 50\%$ zonder EGFR/ALK/ROS1-aberraties, aan de stand van de wetenschap en praktijk?

2.1.1 PICO

Tabel 1 PICO

Patiëntenpopulatie	Volwassenen met stadium IIIBC-IV NSCLC met PD-L1 expressie $\geq 50\%$ zonder EGFR/ALK/ROS1-aberraties
Interventie	Cemiplimab monotherapie
Controle-interventie	Pembrolizumab monotherapie
Cruciale uitkomsten	<ol style="list-style-type: none"> 1. Overlevingsduur (algehele overleving (OS)) 2. Kwaliteit van leven 3. Incidentie van patiënten met ernstige ongunstige effecten gerelateerd aan de studiemedicatie 4. Incidentie stakers vanwege ongunstige effecten
Relevante follow-up duur	Met de huidige behandelingen voor patiënten met stadium IV NSCLC is een jaar na diagnose nog 22% van de patiënten in leven ^[6] . Om een effect op (mediane) overleving aan te kunnen tonen, is naar verwachting een follow-up van ongeveer een half jaar tot een jaar gewenst. Voor het aantonen van effecten op de PFS is een minder lange follow-up nodig.
Studiedesign	Een gerandomiseerde, gecontroleerde klinische trial (RCT) is vereist. Een dubbelblinde studieopzet is niet altijd haalbaar door verschillen in toxiciteitsprofielen en toedieningsschema's. Dit verhoogt echter wel het risico op bias. De effectbeoordelaars dienen geblindeerd te zijn ^[15] .

2.1.2 *Uitkomstmaten en klinische relevantiegrenzen*

Overlevingsduur

Een cruciale uitkomstmaat voor effectiviteit is de overlevingsduur. Hiervoor kan algehele overleving (OS) worden gemeten. Progressievrije overleving (PFS), gedefinieerd als tijd van randomisatie tot hetzij ziekteprogressie hetzij dood ongeacht oorzaak, wordt beschouwd als surrogaatuitkomstmaat voor overleving ^[15]. Indien er doorslaggevende gegevens met betrekking tot de OS beschikbaar zijn, zal rapportage van PFS slechts descriptief zijn en niet middels GRADE worden beoordeeld. Ziekteprogressie dient radiologisch te worden bepaald middels de RECIST criteria ^[16]. Tumorrespons (complete respons, partiële respons en stabiele ziekte) is eveneens gedefinieerd volgens de RECIST criteria ^[16]. De 'overall response rate' is de som van complete en partiële respons. Deze uitkomstmaat is niet doorslaggevend voor besluitvorming en daarom geclassificeerd als 'niet belangrijk'.

Klinische relevantiegrens: De cieBOM van de NVMO hanteert als grens voor een positief advies een puntschatting van de relatieve effecten (hazard ratio) van $< 0,70$

op (progressievrije) overleving of een verlenging van mediane (progressievrije) overleving van >12 weken (PASKWIL-criteria) ^[17].

Kwaliteit van leven

Kwaliteit van leven beschouwt het Zorginstituut ook als cruciale uitkomstmaat. Voor de generieke kwaliteit van leven zijn diverse instrumenten beschikbaar zoals de EQ-5D-3L Utility Index (EQ-5D-3L UI) en de EQ-5D-3L Visual Analogue Scale (EQ-5D-3L VAS). Hierin wordt de levenskwaliteit beoordeeld in vijf dimensies (mobiliteit, zelfzorg, gebruikelijke activiteiten, pijn/ongemak en angst/depressie). Voor kankerspecifieke kwaliteit van leven zijn ook verschillende instrumenten beschikbaar, waaronder de European Organisation for the Research of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30 (EORTC-QLQ C30; score 0 tot 100, waarbij 100 de beste kwaliteit van leven representeert) ^[18]. Tevens bestaan er longkankerspecifieke instrumenten, waaronder de EORTC-QLQ Lung Cancer 13 (-LC-13; score 0 tot 100, waarbij 100 de beste kwaliteit van leven representeert) en de Lung Cancer Symptom Scale Average Symptom Burden Index (LCSS ASBI; score 0 tot 100, waarbij 100 de hoogste symptoomlast representeert).

Klinische relevantiegrens: Het minimale klinische relevante verschil voor de EQ-5D-3L-UI is 0,08 voor kanker op basis van UK-index scores ^[19]. Het minimale klinische relevante verschil voor de EQ-5D-3L-VAS is 7 punten voor longkanker ^[19]. Voor de EORTC-QLQ-C30 en de EORTC-QLQ-LC-13 wordt een verschil van 10 punten gezien als klinisch relevant effect in perceptie van patiënten op lichamelijk, emotioneel en sociaal functioneren ^[20, 21]. Bij de LCSS-ASBI wordt een verschil van 10 punten als klinisch relevant beschouwd ^[22].

Incidentie ernstige ongunstige interventiegerelateerde effecten

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

Incidentie stakers vanwege interventiegerelateerde ongunstige effecten

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

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

2.2 Zoekstrategie

Voor het verkrijgen van relevante gegevens uit wetenschappelijk onderzoek hebben wij in augustus 2021 een literatuursearch gedaan naar publicaties over cemiplimab en pembrolizumab bij eerstelijnsbehandeling van stadium IIIBC-IV niet-kleincellig longcarcinoom (NSCLC) bij volwassen patiënten met PD-L1 expressie $\geq 50\%$. 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:

1. RCTs (fase 3) met eerstelijns cemiplimab of pembrolizumab monotherapie bij volwassen patiënten met fase IIIBC-IV NSCLC met PD-L1 $\geq 50\%$.
2. Engelstalige artikelen

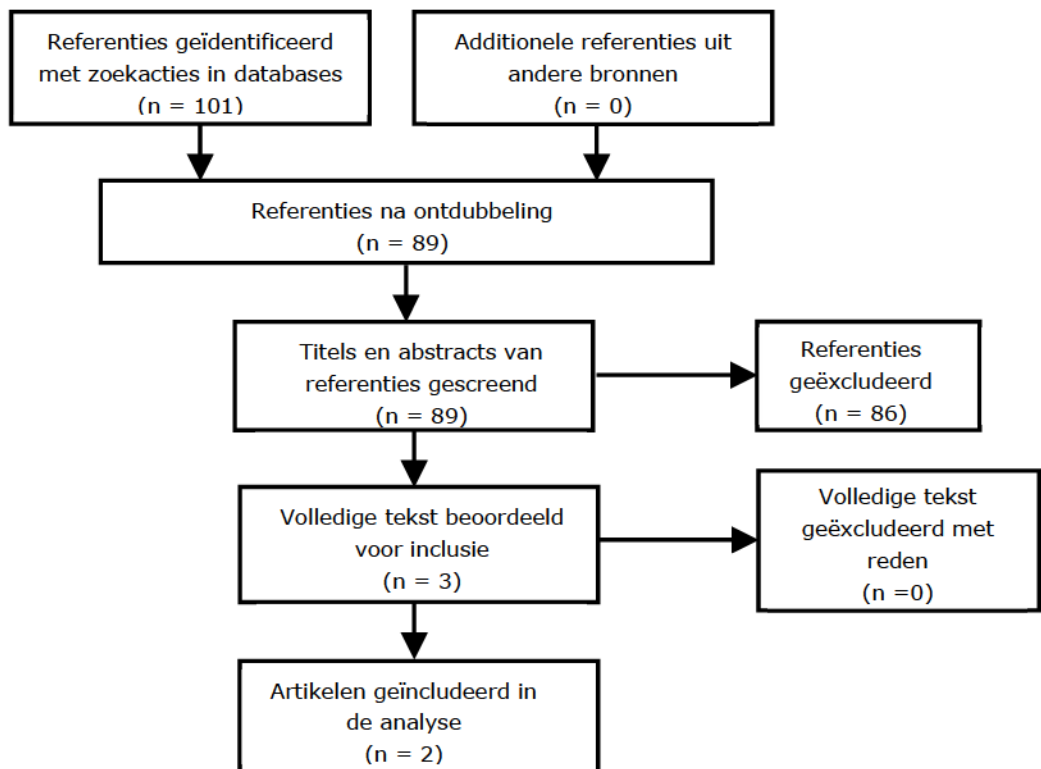
Het volgende exclusie criterium is gebruikt bij de selectie van artikelen:

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

3 Resultaten

3.1 Resultaten literatuursearch

De zoekstrategie resulteert in 101 referenties, waarvan 3 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, waaronder 2 relevante EPARs, zijn weergegeven in bijlage 4.

3.2 Kenmerken geïncludeerde studies

EMPOWER-Lung 1 studie ^[23]

De EMPOWER-Lung 1 studie van Sezer et al. uit 2021 is een internationale, gerandomiseerde, open-label, fase 3 studie waarin de effectiviteit en veiligheid van cemiplimab bij volwassenen met stadium IIIBC-IV NSCLC met PD-L1 expressie $\geq 50\%$ zonder EGFR/ALK/ROS1-aberraties is vergeleken met chemotherapie naar keuze van de behandelaar. Behandeling met cemiplimab werd gecontinueerd tot ziekteprogressie, onacceptabele toxiciteit of 108 weken (36 cycli van 3 weken). Crossover was toegestaan vanaf het moment van ziekteprogressie.

Geïncludeerde patiënten hadden zowel plaveiselcelcarcinoom, als non-plaveiselcelcarcinoom, ECOG-PS 0-1, **een PD-L1 tumorexpressie van $\geq 50\%$** , geen eerdere systemische oncologische behandeling ontvangen als primaire behandeling voor gevorderde/gemetastaseerde kanker, waarbij wel adjuvante of neoadjuvante therapie in het verleden was toegestaan. Patiënten die nooit gerookt hadden (≤ 100 sigaretten in hun leven) konden niet worden geïncludeerd. Patiënten

mochten geen actieve of onbehandelde hersenmetastasen hebben, patiënten met klinische stabiele hersenmetastase konden wel worden geïncludeerd. Belangrijke exclusiecriteria waren onder andere de aanwezigheid van ALK-, EGFR- of ROS1-mutaties die gevoelig waren voor therapie, aanwezigheid van auto-immuunziekten waarvoor de afgelopen 2 jaar systemische behandeling noodzakelijk was en ongecontroleerde HIV of hepatitis B of C infectie.

In totaal werden er 356 patiënten gerandomiseerd naar de cemiplimab-groep en 354 naar de chemotherapie-groep, waarbij er sprake was van stratificatie op basis van tumorhistologie en geografische regio. De mediane behandelduur was 27,3 weken (IQR: 12,0-46,4) in cemiplimab-arm en 13,5-22,2 weken (afhankelijk van de soort chemotherapie) in de controle-arm. De primaire uitkomstmaat was algehele overleving, gedefinieerd als tijd van randomisatie tot datum van overlijden ongeacht oorzaak. Secundaire uitkomstmaten waren onder andere PFS, responsduur, objectieve responsrate (mbv RECIST-criteria door een geblindeerde, onafhankelijke, centrale beoordelingscommissie), kwaliteit van leven en veiligheid.

Gedurende de studie is tijdens een controle bekend geworden dat niet alle tumorsamples die op PD-L1 expressie getest zijn vóór augustus 2018 (n=235) consistent volgens de gebruiksinstructies zijn geanalyseerd. Alle patiënten waarbij dit mogelijk was, zijn opnieuw getest. In sommige gevallen bleek dat deze patiënten geen PD-L1 $\geq 50\%$ hadden (n=56) en sommige gevallen was een hertest om diverse redenen niet mogelijk (n=91). In de studie van Sezer et al. wordt gebruik gemaakt van een subgroep van patiënten die na de hertest een PD-L1 $\geq 50\%$ hadden en patiënten die na augustus 2018 getest zijn. Dit is de modified intention to treat (mITT) populatie (n=563). De EMA gaat in haar beoordeling uit van de volledig patiëntengroep, de intention to treat (ITT) populatie (n=710). Hiervoor is gekozen omdat dit de populatie is die in het statistisch analyse plan vooraf gedefinieerd was. De mITT populatie is daarom niet gecontroleerd op type-1 fouten. Om deze reden gaat ook het Zorginstituut uit van de volledige ITT populatie. Dit is waarschijnlijk een conservatieve schatting omdat in de ITT populatie patiënten met een PD-L1 $< 50\%$ en een onbekende PD-L1 status zaten. Het is bekend dat patiënten met een PD-L1 $< 50\%$ minder baat bij een PD-L1 inhibitor hebben ^[24]. Daarnaast is cemiplimab niet voor deze patiënten geregistreerd.

KEYNOTE-042 studie ^[24]

De KEYNOTE-042 studie van Mok et al. uit 2019 is een internationale, gerandomiseerde, open-label, fase 3 studie waarin de effectiviteit en veiligheid van pembrolizumab bij volwassenen met stadium IIIBC-IV NSCLC met PD-L1 expressie $\geq 1\%$ is vergeleken met 4-6 cycli carboplatine plus paclitaxel of pemetrexed. Behandeling met pembrolizumab werd gecontinueerd tot ziekteprogressie, onacceptabele toxiciteit of 105 weken (35 cycli van 3 weken). Cross-over was niet toegestaan omdat dit het primaire eindpunt te veel zou beïnvloeden. Daarnaast was op het moment van initiatie van de studie nog geen meerwaarde voor pembrolizumab monotherapie aangetoond. Terwijl de KEYNOTE-042 studie liep heeft de KEYNOTE-024 meerwaarde aangetoond in de patiëntengroep met een PD-L1 $\geq 50\%$ ^[25]. De auteurs geven aan dat om administratieve en praktische redenen alsnog geen cross-over toegestaan was in de PD-L1 $\geq 50\%$ patiëntengroep. De cutoff datum voor de data in deze studie is februari 2018, in de EPAR is ook nieuwe data met een cutoff van oktober 2019 toegevoegd. Het Zorginstituut gaat uit van de meest recente data gepubliceerd in de EPAR waar mogelijk.

Geïncludeerde patiënten hadden zowel plaveiselcelcarcinoom, als non-plaveiselcelcarcinoom, ECOG-PS 0-1, **een PD-L1 tumorexpressie van $\geq 1\%$** , geen eerdere systemische oncologische behandeling ontvangen als primaire behandeling

voor gevorderde/gemetastaseerde kanker en een levensverwachting hadden van minimaal 3 maanden. Patiënten mochten geen actieve of onbehandelde hersenmetastasen hebben, patiënten met klinische stabiele hersenmetastase konden wel worden geïnccludeerd. Belangrijke exclusiecriteria waren onder andere de aanwezigheid van ALK-translocatie of EGFR-mutaties die gevoelig waren voor therapie, aanwezigheid van auto-immuunziekten waarvoor systemische behandeling noodzakelijk was en ongecontroleerde hepatitis B of C infectie.

In totaal werden er 637 patiënten gerandomiseerd naar de pembrolizumab-groep en 637 naar de chemotherapie-groep, waarbij er sprake was van stratificatie op basis van tumorhistologie, ECOG-PS score, PD-L1 expressie (1-49% en $\geq 50\%$) en geografische regio. Voor het effect van de behandeling is alleen de patiëntengroep met een PD-L1 expressie $\geq 50\%$ is van belang in deze vergelijking. In de patiëntengroep met een PD-L1 expressie van $\geq 50\%$ waren 299 patiënten gerandomiseerd naar de pembrolizumab groep en 300 naar de chemotherapie groep. De mediane behandelduur was 5.55 maanden (range: 0.03-27.30) in pembrolizumab-arm (alleen de volledige PD-L1 $>1\%$ is gerapporteerd), voor de chemotherapie arm is dit niet gerapporteerd. De primaire uitkomstmaat was algehele overleving, gedefinieerd als tijd van randomisatie tot datum van overlijden ongeacht oorzaak. Secundaire uitkomstmaten waren onder andere PFS, responsduur, objectieve respons rate (mbv RECIST-criteria door een geblindeerde, onafhankelijke, centrale beoordelingscommissie), kwaliteit van leven en veiligheid. Bijlage 5 geeft een overzicht van de baselinekenmerken van de geïnccludeerde studies. Wanneer mogelijk is gebruik gemaakt van de PD-L1 $\geq 50\%$ groep in de beoordeling, wanneer dit niet mogelijk was (bijvoorbeeld bij ongunstige effecten) is de gehele groep gebruikt. Het Zorginstituut verwacht geen andere ongunstige effecten in de PD-L1 $\geq 50\%$ groep.

3.3 **Gunstige effecten interventie**

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

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

Overlevingsduur

Directe vergelijking tussen cemiplimab en chemotherapie

Na een mediane follow-up van 13,1 (IQR: 8,6-20,2) in de cemiplimab-arm en 13,1 maanden (IQR: 8,7-20,1) in de chemotherapie-arm, waren er 108 patiënten (30,3%) overleden in de cemiplimab-arm en 141 (39,8%) in de chemotherapie-arm. De mediane OS was 22,1 maanden in de cemiplimab-groep (95% BI: 17,7-niet bereikt) en 14,3 maanden in de chemotherapie-groep (95% BI: 11,7-19,2), wat een hazard ratio (HR) van 0,68 (95% BI: 0,53-0,87) geeft.

Indirecte vergelijking tussen cemiplimab en pembrolizumab

Om een indirecte vergelijking te maken tussen de verschillende behandelopties worden de resultaten voor de algehele overleving uit de KEYNOTE-042 studie

gehaald. Vervolgens zijn er door het Zorginstituut post-hoc berekeningen gemaakt om de HRs met elkaar te vergelijken met behulp van de Bucher-methode [26, 27]. In de KEYNOTE-042 studie zijn zowel patiënten met een PD-L1 van 1-49% als patiënten met een PD-L1 $\geq 50\%$ geïnccludeerd. Omdat cemiplimab alleen geregistreerd is voor patiënten met een PD-L1 $\geq 50\%$ is voor de vergelijking gebruik gemaakt van de vooraf bepaalde subgroep analyse van patiënten met een PD-L1 $\geq 50\%$ uit de KEYNOTE-042 studie.

Directe vergelijking tussen pembrolizumab en chemotherapie

Na een mediane follow-up van 43 maanden (range: 32-58), waren er 216 patiënten (72,2%) overleden in de pembrolizumab-arm en 249 (83,0%) in de chemotherapie-arm. De mediane OS was 20,0 maanden in de pembrolizumab-groep (95% BI: 15,9-24,2) en 12,2 maanden in de chemotherapie-groep (95% BI: 10,4-14,6), wat een HR van 0,70 (95% BI: 0,58-0,84) geeft.

De HR van de OS van cemiplimab en pembrolizumab zijn post-hoc indirect vergeleken via de hierboven beschreven methode. Hieruit komt een HR van cemiplimab vs. pembrolizumab van 0,97 (95% BI: 0,71-1,32). Zowel pembrolizumab als cemiplimab voldoen aan de PASKWIL-criteria.

Gradeconclusie:

Er zijn geen aanwijzingen (bewijs van lage kwaliteit) dat cemiplimab resulteert in een klinisch relevante verlaging/verhoging van de kans op sterfte vergeleken met pembrolizumab bij NSCLC.

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

Kwaliteit van leven

Directe vergelijking tussen cemiplimab en chemotherapie

In de EMPOWER-Lung 1 studie werd de kwaliteit van leven gemeten met behulp van de European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire (EORTC QLQ-C30 en EORTC QLQ-C13). De EORTC QLQ-C30 wordt gebruikt in alle kanker patiënten en de EORTC QLQ-C13 is longkanker specifiek. Vanaf cyclus 9 was er voor de cemiplimab-arm een klinisch relevant verschil waargenomen in de EORTC QLQ-C30 score (≥ 10 punten verbetering) in de symptomen: moeheid, pijn, dyspneu, insomnia en verlies van eetlust. Er waren weinig veranderingen in de chemotherapie-arm. In de longkanker specifieke vragenlijst, de EORTC QLQ-C13, werd een klinisch relevant verschil waargenomen (≥ 10 punten verbetering) in de cemiplimab-arm in dyspneu (cyclus 12 [n=139] en 30 [n=16]), pijn op de borst (vanaf cyclus 6 [n=230]) en pijn in andere delen van het lichaam (cyclus 18 [n=72], 21 [n=44] en 33 [n=9]). In de chemotherapie-arm werd een klinisch relevant verschil waargenomen in pijn op de borst vanaf cyclus 6 (n=176) en pijn in andere delen van het lichaam bij cyclus 21 (n=3), cyclus 24 (n=2) en 27 (n=1).

Indirecte vergelijking tussen cemiplimab en pembrolizumab

In de KEYNOTE-042 studie is geen kwaliteit van leven data verzameld, om deze reden kan geen indirecte vergelijking uitgevoerd worden tussen de twee groepen.

3.3.1

Overige overwegingen

Het maken van een indirecte vergelijking tussen de verschillende studies is lastig door de verschillen in studieopzet (cross-over wel/niet toegestaan), verschillen in de exclusiecriteria (niet rokers niet/wel geïnccludeerd), uitkomstmaten (wel/geen

kwaliteit van leven gemeten) en follow-up duur (13,1 maanden/43 maanden). Uit de KEYNOTE-042 studie is bekend dat mensen die nooit gerookt hebben minder tot geen baat hebben (HR vs. chemotherapie: 1,10, 95% BI: 0,69-1,75) bij PD-L1 therapie [28]. Omdat deze patiënten niet in de EMPOWER-Lung 1 studie zitten en wel in de KEYNOTE-042 studie (21% van de patiënten) wordt mogelijk het relatieve effect van pembrolizumab onderschat. In de ITT populatie van cemiplimab wordt echter mogelijk het effect van cemiplimab onderschat omdat ook patiënten met een PD-L1 status die onbekend is en patiënten met een PD-L1 $< 50\%$ zijn meegenomen. In de mITT populatie (met alleen patiënten met PD-L1 $\geq 50\%$) is de overleving in de cemiplimab-arm duidelijk beter in vergelijking met chemotherapie dan in de ITT populatie. Daarnaast was in de KEYNOTE-042 studie geen crossover toegestaan en in de EMPOWER-LUNG 1 studie wel.

KEYNOTE-024 studie

Naast de KEYNOTE-042 studie is ook de KEYNOTE-024 studie uitgevoerd; een internationale, gerandomiseerde, open-label, fase 3 studie waarin de effectiviteit en veiligheid van pembrolizumab bij volwassenen met stadium **IV** NSCLC met PD-L1 expressie $\geq 50\%$ is vergeleken met 4-6 cycli platina-chemotherapie. [29] Omdat in de EMPOWER-Lung 1 studie **IIIBC-IV** patiënten mee zijn genomen is de KEYNOTE-024 studie niet meegenomen in de primaire indirecte vergelijking. De prognose van stadium IIIBC NSCLC patiënten is echter redelijk vergelijkbaar met die van stadium IV NSCLC patiënten. De HR voor OS in de KEYNOTE-024 studie is 0,63 (95% BI: 0,47-0,86). De HR van de OS voor de *subgroep* van stadium IV patiënten in de EMPOWER-Lung 1 studie is 0,68 (95% BI: 0,52-0,88). [30] Er lijken op basis van deze vergelijking geen (grote) verschillen in de HR van de OS tussen beide studies, wat ondersteuning biedt aan de indirecte vergelijking tussen de EMPOWER-LUNG 1 studie en de KEYNOTE-042 studie.

Ondanks bovenstaande kanttekeningen is het evident dat zowel cemiplimab als pembrolizumab een klinisch relevant effect heeft op de algehele overleving, die voldoet aan de PASKWIL-criteria. Subgroep analyses tonen aan dat dit effect bij cemiplimab consistent was over alle relevante subgroepen. Bij pembrolizumab was het effect ook consistent in alle subgroepen behalve in rokers zoals hierboven vermeld. Daarnaast lijkt ook de KEYNOTE-024 studie een vergelijkbaar effect te laten zien als de EMPOWER-Lung 1 studie.

3.4 Ongunstige effecten

Cemiplimab

De bijwerkingen die in de EMPOWER-Lung 1 studie het vaakst werden gemeld, waren anemie (14,6%), verminderde eetlust (11,8%), vermoeidheid (10,1%), rugpijn (9,9%), hoesten (9,6%) en dyspneu (9,6%). De meerderheid van de bijwerkingen was mild tot matig in ernst (graad 1 of 2) [23, 30].

Pembrolizumab

De bijwerkingen die in de KEYNOTE-042 studie het vaakst werden gemeld, waren verminderde eetlust (17,3%), dyspneu (16,5%), vermoeidheid (15,9%), anemie (15,6%), hoesten (15,6%) en constipatie (12,1%). De meerderheid van de bijwerkingen was mild tot matig in ernst (graad 1 of 2). [28, 24]

Tabel 2: Ongunstige effecten van cemiplimab vergeleken met pembrolizumab bij patiënten met eerstelijnsbehandeling van stadium IIIBC-IV niet-kleincellig longcarcinoom (NSCLC) bij volwassen patiënten met PD-L1 expressie ≥50%.

	Systeem/orgaanklasse	Cemiplimab	Pembrolizumab
Zeer vaak voorkomend	Infecties en parasitaire aandoeningen	Bovenste-luchtweginfectie	
	Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Anemie, trombocytopenie, leukopenie, neutropenie, lymfopenie	Anemie
	Endocriene aandoeningen	Hypothyreoïdie	Hypothyreoïdie
	Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Verminderde eetlust, hypokaliëmie, hypomagnesiëmie, hyponatriëmie	Verminderde eetlust
	Zenuwstelselaandoeningen		Hoofdpijn
	Bloedvataandoeningen		
	Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Hoest	Dyspneu, hoest
	Maagdarmsstelselaandoeningen	Nausea, diarree, constipatie	Diarree, misselijkheid, braken, obstipatie, buikpijn
	Lever- en galaandoeningen		
	Huid- en onderhuidaandoeningen	Uitslag, pruritus	Huiduitslag , pruritus
	Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Skeletspierpijn	Skeletspierstelselpijn, artralgie
	Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Vermoeidheid	Vermoeidheid, asthenie, pyrexie, oedeem
	Onderzoeken		
	Vaak voorkomend	Infecties en parasitaire aandoeningen	Urineweginfectie
Bloed- en lymfestelselaandoeningen		Febriële neutropenie	trombocytopenie, neutropenie, lymfopenie
Immuunsysteemaandoeningen		Infusiegerelateerde reactie	Infusiegerelateerde reactie
Endocriene aandoeningen		Hyperthyreoïdie, Hyperthyroidie	hyperthyreoïdie, thyreoiditis
Voedings- en stofwisselingsstoornissen		Dehydratie, hypoalbuminemie, hypofosfatemie	hyponatriëmie, hypokaliëmie, hypocalciëmie
Psychische stoornissen			Insomnia
Zenuwstelselaandoeningen		Hoofdpijn, perifere neuropathie	duizeligheid, perifere neuropathie, lethargie, dysgeusie
Oogaandoeningen			Droog oog
Hartaandoeningen			Hartaritmie (waaronder atriale fibrillatie)
Bloedvataandoeningen		Hypertensie	Hypertensie
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen		Dyspneu, pneumotitis	Pneumonitis
Maagdarmsstelselaandoeningen		Abdominale pijn, braken, stomatitis, colitis	Colitis, droge mond
Lever- en galaandoeningen		Hepatitis	

	Huid- en onderhuidaandoeningen	Alopecia, droge huid, erytheem, urticaria	ernstige huidreacties, erytheem, dermatitis, droge huid, vitiligoy, eczeem, alopecia, acneiforme dermatitis
	Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Artritis	Pijn in extremiteit, artritis
	Nier- en urinewegaandoeningen	Nefritis	
	Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Pyrexie, oedeem (waaronder perifeer oedeem)	Rillingen, influenza-achtige ziekte
	Onderzoeken	Aspartaaminotransferase verhoogd, alanineaminotransferase verhoogd, alkalische fosfatase in het bloed verhoogd, creatinine in het bloed verhoogd	Verhoogd aspartaaminotransferase, Verhoogd alanineaminotransferase, hypercalciëmie, verhoogde alkalische fosfatase in het bloed, verhoogd bloedbilirubine, verhoogd bloedcreatinine

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

Directe vergelijking tussen cemiplimab en chemotherapie

In de veiligheidsanalyse van EMPOWER-Lung 1-studie werden alle geïnccludeerde patiënten die ten minste één dosis van de studiemedicatie hadden ontvangen, meegenomen in de analyse. Gedurende de studie ervoeren 50 patiënten (14% van 355) in de cemiplimab-arm en 134 patiënten (39% van 342) in de chemotherapie-arm een ernstig ongunstig effect wat gerelateerd was aan de studiemedicatie. Dit geeft een RR van 0,31 (95% BI: 0,23-0,43). De meest voorkomende graad 3-4 ongunstige effecten waren pneumonie, anemie en hyponatriëmie. ^[23]

Indirecte vergelijking tussen cemiplimab en pembrolizumab

In de KEYNOTE-042-studie ervoeren 113 (18% van de 636) patiënten in de pembrolizumab-groep en 252 (41% van de 615) een ernstig (graad 3-5), interventiegerelateerd, ongunstig effect. Dit geeft een RR van 0,36 (95% BI: 0,27-0,48). De meest voorkomende graad 3-4 ongunstige effecten waren pneumonie, anemie en hyponatriëmie. ^[24]

In een post-hoc berekening zijn de RRs indirect met elkaar vergeleken. Hieruit komt een RR van 0,82 (95%BI 0,59-1,17) wanneer cemiplimab met pembrolizumab wordt vergeleken.

Gradeconclusie:

Het is onduidelijk (bewijs van lage kwaliteit) of cemiplimab kan resulteren in een klinisch relevante verlaging/verhoging van de kans op ernstige ongunstige effecten.

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

Percentage stakers als gevolg van ongunstige effecten

Directe vergelijking tussen cemiplimab en chemotherapie

In de veiligheidsanalyse van EMPOWER-Lung 1-studie werden alle geïnccludeerde patiënten die ten minste één dosis van de studiemedicatie hadden ontvangen, meegenomen in de analyse. Gedurende de studie stakten 23 patiënten (6% van 355) in de cemiplimab-arm en 14 patiënten (4% van 342) in de chemotherapie-arm vanwege een ongunstig effect. Dit geeft een RR van 1,58 (95% BI: 0,83-3,0). ^[23]

Indirecte vergelijking tussen cemiplimab en pembrolizumab

In de KEYNOTE-042-studie stakten 57 (9% van de 636) patiënten in de pembrolizumab-groep en 58 (9% van de 615) een vanwege een ongunstig effect. Dit geeft een RR van 0,95 (95% BI: 0,67-1,35). ^[24]

In een post-hoc berekening zijn de RRs indirect met elkaar vergeleken. Hieruit komt een RR van 1,67 (95%: BI 0,80-3,47) wanneer cemiplimab met pembrolizumab wordt vergeleken.

Gradeconclusie:

Mede door het brede 95% betrouwbaarheidsinterval is het erg onzeker (bewijs van lage kwaliteit) of cemiplimab kan resulteren in een klinisch relevante verhoging van de kans op stakers door ongunstige effecten.

3.5

Ervaring

De ervaring met Cemiplimab en pembrolizumab is weergegeven in tabel 3.

Pembrolizumab is sinds 2015 door de EMA geregistreerd, cemiplimab sinds 2019 (voor gemetastaseerd of lokaal gevorderd cutaan plaveiselcelcarcinoom).

Tabel 3: Ervaring met cemiplimab vergeleken met pembrolizumab

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

3.6

Toepasbaarheid

Uitgebreide informatie over de toepasbaarheid is te vinden in de SmPC. In deze paragraaf vermelden we alleen de belangrijkste verschillen in toepasbaarheid tussen de middelen.

Contra-indicaties

Zowel pembrolizumab als cemiplimab kennen geen contra-indicaties anders dan overgevoeligheid voor de werkzame stof of hulpstoffen. [31, 1]

Specifieke groepen

Er is geen relevant verschil in toepasbaarheid in specifieke groepen tussen cemiplimab en pembrolizumab. [31, 1]

Interacties

Zowel pembrolizumab als cemiplimab kennen geen relevante interacties. [31, 1]

Waarschuwingen en voorzorgen

Er is geen relevant verschil tussen cemiplimab en pembrolizumab in waarschuwingen en voorzorgen. [31, 1]

3.7

Gebruiksgemak

Het gebruiksgemak van cemiplimab en pembrolizumab is weergegeven in tabel 4. Cemiplimab wordt elke 3 weken toegediend. Pembrolizumab kan zowel elke 3 weken als 200mg als elke 6 weken als 400mg toegediend worden. De behandeling met beide immuuntherapieën dient gecontinueerd te worden tot ziekteprogressie optreedt, er onaanvaardbare toxiciteit ontstaat of tot maximaal 24 maanden.

Tabel 4: Gebruiksgemak van cemiplimab vergeleken met pembrolizumab

	<i>cemiplimab</i>	<i>pembrolizumab</i>
Toedieningswijze	Intraveneuze infusie	Intraveneuze infusie
Toedieningsfrequentie	Elke 3 weken.	Elke 3 of 6 weken.

4 Eindbeoordeling

4.1 Bespreking relevante aspecten

De effectiviteit van cemiplimab bij de behandeling van stadium IIIBC-IV NSCLC is onderzocht in één open-label, gerandomiseerde, gecontroleerde studie (EMPOWER-Lung 1). De resultaten laten zien dat het geneesmiddel een statistisch significant en klinisch relevant effect heeft op de algehele overleving vergeleken met chemotherapie. De overlevingswinst voldoet aan de PASKWIL-criteria en is consistent over de subgroepen.

De huidige standaardbehandeling bestaat echter niet meer uit chemotherapie maar uit pembrolizumab monotherapie. Hierdoor was het noodzakelijk om een indirecte vergelijking tussen cemiplimab en pembrolizumab te maken. Het maken van een indirecte vergelijking tussen EMPOWER-Lung 1 studie en de KEYNOTE-042 (pembrolizumab) studie is vanwege verschillen in studieopzet, patiëntenkenmerken en follow-upduur lastig. Hierdoor is het op basis van de resultaten uit de GRADE-beoordeling onduidelijk of er klinisch relevante verschillen zijn tussen de behandelopties met betrekking tot de algehele overleving. Het lijkt er echter op dat er geen klinisch relevante verschillen tussen cemiplimab en pembrolizumab zijn, dit blijkt ook uit de ondersteunende KEYNOTE-24 studie. Ondanks dat de indirecte vergelijking lastig te maken is, is het evident dat cemiplimab een klinisch relevant effect heeft op de algehele overleving, net als pembrolizumab.

De ongunstige effecten van de verschillende behandelopties komen redelijk overeen. Ze veroorzaken allemaal met name immuungerelateerde ongunstige effecten, waaronder huiduitslag, jeuk en hypothyreodie. Het is onduidelijk wat het verschil is tussen cemiplimab en pembrolizumab op de ongunstige effecten. Daarnaast is het vanwege het grote betrouwbaarheidsinterval onduidelijk of er een verschil is tussen cemiplimab en pembrolizumab in het aantal stakers door ongunstige effecten.

4.2 Eindconclusie

Cemiplimab bij eerstelijnsbehandeling van stadium IIIBC-IV niet-kleincellig longcarcinoom (NSCLC) bij volwassen patiënten met PD-L1 expressie $\geq 50\%$ zonder EGFR/ALK/ROS1-aberraties voldoet daarom aan de stand van de wetenschap en praktijk. Cemiplimab heeft daarbij een gelijke therapeutische waarde ten opzichte van pembrolizumab bij volwassen patiënten met stadium IIIBC-IV NSCLC met PD-L1 expressie $\geq 50\%$ zonder EGFR/ALK/ROS1-aberraties.

DEFINITIEF | Farmacotherapeutisch rapport cemiplimab (Libtayo®) bij de eerstelijnsbehandeling van stadium III-IV niet-kleincellig longcarcinoom (NSCLC) bij volwassen patiënten met PD-L1 expressie $\geq 50\%$ zonder EGFR/ALK/ROS1-aberraties | 30 augustus 2021

Bijlage 1: Zoekstrategie

Zoekstrategie literatuur

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

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

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

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

Daarnaast is het filter 'Embase' toegepast.

In Pubmed leverde deze search 31 hits op en in Cochrane Library 70 hits. Na ontdubbelen bleven er 89 resultaten over. Na exclusie op basis van titels/abstracts, werden er 2 artikelen geïnccludeerd. Het artikel van Sezer (2021) had betrekking op de EMPORER-LUNG1 studie naar cemiplimab. Het artikel van Mok (2019) had betrekking op de KEYNOTE-42-studie naar pembrolizumab bij NSCLC met PD-L1 expressie.

Ook werden er 3 EPARs geïnccludeerd; één van cemiplimab en één van pembrolizumab (*report variations* met resultaten van KEYNOTE-042)

DEFINITIEF | Farmacotherapeutisch rapport cemiplimab (Libtayo®) bij de eerstelijnsbehandeling van stadium III-IV niet-kleincellig longcarcinoom (NSCLC) bij volwassen patiënten met PD-L1 expressie $\geq 50\%$ zonder EGFR/ALK/ROS1-aberraties | 30 augustus 2021

Bijlage 2: Overzicht geïncludeerde studies

Eerste auteur, jaar van publicatie	Type onderzoek, bewijsklasse, follow-up duur	Aantal patiënten	Patiëntkenmerken	Interventie en vergelijkende behandeling	Relevante uitkomstmaten
<p>EMPOWER-Lung 1</p> <p>Sezer, 2021 ^[23]</p>	<p>Fase 3, gerandomiseerd, open-label, multi-centrum.</p> <p>Mediane follow-up van 13,1 maanden (IQR 8,6-20,2) voor cemiplimab en 13,1 maanden (IQR 8,7-20,1) voor chemotherapie</p>	<p>N=710</p> <p>cemiplimab=356</p> <p>chemotherapie =354</p>	<ul style="list-style-type: none"> - ≥18 jaar - Stadium IIIBC-IV NSCLC - Zowel non-plaveiselcel als plaveiselcel - PD-L1 ≥50% - ECOG PS 0-1 - Geen bekende EGFR-/ALK/ROS1 mutatie gevoelig voor bestaande therapie - Geen patiënten die nooit gerookt hebben (≤100 sigaretten in hun leven) - Geen eerdere systemische therapie voor gevorderde/gemetastaseerde kanker 	<ul style="list-style-type: none"> • Cemiplimab 350 mg elke 3 weken tot ziekteprogressie of 108 weken (36 cycli). <p>versus</p> <ul style="list-style-type: none"> • 4-6 cycli chemotherapie <p><u>Chemotherapie (elke 3 weken):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Pemetrexed 500 mg/m² IV plus cisplatin 75 mg/m² IV - Pemetrexed 500 mg/m² IV plus carboplatin AUC van 5 of 6 mg/mL/minute IV - Paclitaxel 200 mg/m² IV plus cisplatin 75 mg/m² IV - Paclitaxel 200 mg/m² IV plus carboplatin AUC van 5 of 6 mg/mL/minute IV - Gemcitabine 1250 mg/m² IV plus cisplatin 100 mg/m² IV - Gemcitabine 1250 mg/m² IV plus carboplatin AUC of 5 or 6 mg/mL/minute IV <p>AUC= area under the curve, IV= intraveneus</p>	<ul style="list-style-type: none"> - OS - PFS - RR - Responsduur - QoL

<p>KEYNOTE-042</p> <p>Mok, 2019 [24]</p>	<p>Fase 3, gerandomiseerd, open-label, multi-centrum.</p> <p>Mediane follow-up van 43 maanden (range 32-58)*</p>	<p>PD-L1 >1%: N=1274</p> <p>Pembrolizumab =637</p> <p>Chemotherapie =637</p> <p>PD-L1 ≥50%: N= 599</p> <p>Pembrolizumab =299</p> <p>Chemotherapie =300</p>	<ul style="list-style-type: none"> - ≥18 jaar - Stadium IIIBC-IV NSCLC - PD-L1 >1% (stratificatie op PD-L1 score) - ECOG PS 0-1 - Geen EGFR/ALK-mutatie - Geen eerdere systemische therapie voor lokaal gevorderde of gemetastaseerde kanker - Levensverwachting >3 maanden 	<ul style="list-style-type: none"> • Pembrolizumab 200 mg elke 3 weken tot ziekteprogressie of maximaal 35 cycli. <p>versus</p> <ul style="list-style-type: none"> • 4-6cycli chemotherapie (elke 3 weken). Vervolgens onderhoudsbehandeling met pemetrexed. <p><u>Chemotherapie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Paclitaxel en carboplatine met pemetrexed als onderhoudsbehandeling - Paxlitaxel en caboplatine zonder pemetrexed - Pemetrexed en carboplatine met pemetrexed als onderhoudsbehandeling - Pemetrexed en carboplatine zonder pemetrexed 	<ul style="list-style-type: none"> - OS - PFS - RR - Responsduur - Veiligheid
---	--	---	--	---	--

*bij beschikbaarheid van meerdere (interim-)analyses is de meest recente weergegeven. OS: algehele overleving, PFS: progressievrije overleving, RR: respons rate, QoL: kwaliteit van leven, ECOG PS: Eastern Cooperative Oncology Group performance status, NSCLC: niet-kleincellig longcarcinoom, WT: wild-type.

Bijlage 3: Overzicht geëxcludeerde fase 3 RCTs

Eerste auteur, jaar van publicatie	Reden van exclusie
KEYNOTE-024 Reck, 2016, 2019 ^[25, 29]	Betreft een RCT naar pembrolizumab monotherapie bij patiënten met stadium IV NSCLC en alleen een PD-L1-expressie>50%. Aangezien cemiplimab ook voor stadium IIIBC patiënten is geregistreerd voldoet daarom niet aan de PICO.
KEYNOTE-189 Gadgeel, 2020 ^[32]	Betreft een RTC naar pembrolizumab in combinatie met chemotherapie in metastatisch NSCLC. Omdat het geen pembrolizumab monotherapie betreft is de studie geëxcludeerd.
KEYNOTE-407 Paz-Ares, 2018 ^[33]	Betreft een RTC naar pembrolizumab in combinatie met chemotherapie in metastatisch NSCLC. Omdat het geen pembrolizumab monotherapie betreft is de studie geëxcludeerd.
KEYNOTE-010 Herbst, 2016 ^[34]	Betreft een RCT naar pembrolizumab monotherapie bij patiënten met stadium IV NSCLC en alleen een PD-L1-expressie>50%. Aangezien cemiplimab ook voor stadium IIIBC patiënten is geregistreerd voldoet daarom niet aan de PICO. Daarnaast betreft dit patiënten met die in het verleden al therapie hebben ontvangen.

Bijlage 4: Overzicht gebruikte richtlijnen en standaarden

Organisatie, ref	Datum	Titel
EMA / CBG ^[1]	2020	Samenvatting van de productkenmerken cemiplimab
EMA / CBG ^[31]	2020	Samenvatting van de productkenmerken pembrolizumab
EMA ^[30]	2021	European Public Assessment Report (EPAR) cemiplimab (Libtayo®)
EMA ^[28]	2020	European Public Assessment Report (EPAR) pembrolizumab (Keytruda®)
ESMO, ^[7]	2020	Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up.
IKNL/NVALT, ^[8]	2015	Landelijke richtlijn: Niet klein-cellig longcarcinoom (v 2.3)

Bijlage 5: Baseline tabel

Variabele	EMPOWER-Lung 1 ^[23]		KEYNOTE-042 ^[24, 28] PD-L1 ≥50% groep	
	Cemiplimab N=356	Chemotherapie N=354	Pembrolizumab N=299	Chemotherapie N=300
Leeftijd, mediaan (IQR)	63 (58-69)	64 (57-59)	63 (56-68)	64 (57-69)
Geslacht, n (%)				
Man	312 (88)	294 (83)	205 (69)	210 (70)
Vrouw	44 (12)	60 (17)	94 (31)	70 (30)
Regio van deelname, n (%)				
Europa	275 (77)	178 (79)	71 (24)	66 (22)
Rest van de wereld	81 (23)	76 (21)	288 (66)	234 (78)
ECOG PS, n (%)*				
0	96 (27)	96 (27)	96 (32)	91 (30)
1	260 (73)	258 (73)	203 (68)	209 (70)
Tumorhistologie, n (%)				
Plaveiselcel	113 (31)	111 (31)	107 (36)	114 (38)
Non-plaveiselcel	248 (69)	247 (69)	292 (64)	186 (62)
Rookstatus, n(%)				
Huidig roker	133 (37)	120 (34)	57 (19)	59 (20)
Gestopt roker	223 (63)	234 (66)	178 (60)	174 (58)
Nooit gerookt	0 (0)	0 (0)	64 (21)	67 (22)
Ziektestadium NSCLC bij screening, n (%)*				
Lokaal gevorderd (IIIBC)	63 (18)	52 (15)	27 (9)	35 (12)
Gemetastaseerd (IV)	293 (82)	302 (85)	272 (88)	265 (88)
Metastasen, n (%)				
Hersen	44 (12)	39 (11)	19 (6)	15 (5)

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
Mok 2019	+	+	+	+	+	+	+
Sezer 2021	+	+	+	+	+	+	+

Bijlage 7: GRADE evidence profielen

Indirecte vergelijking cemiplimab (ITT-populatie) versus pembrolizumab bij eerstelijnsbehandeling van stadium IIIBC-IV niet-kleincellig longcarcinoom (NSCLC) bij volwassen patiënten met PD-L1 expressie ≥50% zonder EGFR/ALK/ROS1-aberraties.: GRADE evidence profile.

Beoordeling kwaliteit van bewijs							Aantal patiënten				Effect		Kwaliteit van bewijs	Importantie
Aantal studies	Studieopzet	Risk of bias	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauwkeurigheid	Andere factoren	cemiplimab	Chemo (cemiplimab trial)	pembrolizumab	Chemo (pembrolizumab trial)	Relatief (95% CI)	Absoluut (95% CI)		
Algehele overleving (OS; mediane follow up 13,1 - 43 maanden)														
2	gerandomiseerde trials	niet ernstig	nvt	ernstig ^a	ernstig ^b	niet gevonden	108/356 (30,3%)	141/354 (39,8)	216/299 (72,2%)	249/300 (83,0)	HR 0.97 (0.71 tot 1.32)	11 minder per 1.000 (van 125 minder tot 93 meer)	⊕⊕○○ LAAG	CRUCIAAL
Incidentie ernstige ongunstige interventiegerelateerde effecten (graad 3-5)														
2	gerandomiseerde trials	niet ernstig	nvt	ernstig ^a	ernstig ^b	niet gevonden	50/355 (14,1%)	134/342 (39,2%)	113/636 (17,8%)	252/615 (41,0%)	RR 0.83 (0.59 tot 1.17)	30 minder per 1.000 (van 73 minder tot 30 meer)	⊕⊕○○ LAAG	CRUCIAAL
Incidentie stakers ten gevolge van ongunstige effecten														
2	gerandomiseerde trials	niet ernstig	nvt	ernstig ^a	ernstig ^b	niet gevonden	23/355 (6,5%)	14/342 (4,1%)	57/636 (9%)	58/615 (9%)	RR 1.665 (0.798 tot 3.3.474)	60 meer per 1.000 (van 18 minder tot 222 meer)	⊕⊕○○ LAAG	CRUCIAAL
Kwaliteit van leven (QoL, gemeten met EORTC-QLQ-LC-13)														
2	gerandomiseerde trials	niet ernstig	nvt	ernstig ^a	ernstig ^b	niet gevonden	In de EMPOWER-Lung 1-studie werd een klinisch relevant verschil in kwaliteit van leven waargenomen in zowel de cemiplimab als chemotherapiegroep, waarbij het verschil in de cemiplimab groep groter was. In de KEYNOTE-042 studie waren er geen QoL gegevens beschikbaar. Een indirecte vergelijking kan dus niet worden gemaakt.				⊕⊕○○ LAAG	CRUCIAAL		

Beoordeling kwaliteit van bewijs							Aantal patiënten				Effect		Kwaliteit van bewijs	Importantie
Aantal studies	Studieopzet	Risk of bias	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauwkeurigheid	Andere factoren	cemiplimab	Chemo (cemiplimab trial)	pembrolizumab	Chemo (pembrolizumab trial)	Relatief (95% CI)	Absoluut (95% CI)		
<p>a. Het betreft een indirecte vergelijking met verschillen in patiëntkarakteristieken (nooit-rokers wel en niet geïncludeerd, percentage patiënten met CZS-metastasen 12% vs 6%, stadium IIIBC 18% en 9%,), studieopzet (cross-over niet vs wel toegestaan), follow-up-duur (mediaan 13,1 vs 43 maanden). Er wordt daarom afgewaardeerd met één niveau voor intransitiviteit.</p> <p>b. Er is afgewaardeerd voor het ruim overschrijden van een klinische (default) relevantiegrens (1,33 bij OS, 0,59 bij ongunstige interventiegerelateerde effecten en 3,48 bij de incidentie (stakers door) ongunstige effecten).</p>														

BI: Betrouwbaarheidsinterval; **HR:** Hazard Ratio; **RR:** Risk ratio, **NVT:** niet van toepassing.

Literatuur

1. SmPC cemiplimab (Librayo®).
2. <https://www.nvmo.org/nvmo/drug-access-protocol>.
3. Planchard D, Popat S, Kerr K, et al. Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 2018; 29: iv192-iv237.
4. longkanker. L. Geraadpleegd op 22-03-2021 via <https://www.longfonds.nl/longziekten/longkanker?gclid=CjwKCAjwqarBRBtEiwArIfEIOqBO6bSs>.
5. Kanker.nl. Longkanker. Geraadpleegd op 22-03-2021 via <https://www.kanker.nl/kankersoorten/longkanker/cijfers/overlevingscijfers-niet-kleincellige-longkanker>.
6. Nederland IK. IKNL: Longkanker. Geraadpleegd op 22-03-2021 via <https://iknl.nl/kankersoorten/longkanker/registratie>.
7. Planchard D, Popat S, Kerr K, et al. Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2018; 29: iv192-iv237.
8. (IKNL/NVALT) LWL. Landelijke richtlijn: Niet kleincellig longcarcinoom (v 2.3). 2015.
9. NVMO commissie BOM. Pembrolizumab als eerstelijns behandeling voor PD-L1-positief niet-kleincellig longcarcinoom. Adviezen commissie BOM 2017.
10. NVMO commissie BOM. Atezolizumab in combinatie met carboplatine-paclitaxel-bevacizumab als eerstelijns behandeling voor gemetastaseerd niet-plaveiselcellig niet-kleincellig longcarcinoom. Adviezen commissie BOM 2019.
11. NVMO commissie BOM. Pembrolizumab met chemotherapie als eerstelijns behandeling voor gemetastaseerd plaveiselcelcarcinoom van de long. Adviezen commissie BOM 2019.
12. NVMO commissie BOM. Pembrolizumab met chemotherapie als eerstelijns behandeling voor gemetastaseerd niet-kleincellig longcarcinoom. Adviezen commissie BOM 2018.
13. NVALT. Richtlijn: Niet-kleincellig longcarcinoom. 2020.
14. Planchard D PS, Kerr K, et al, . ESMO Guidelines Committee. Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Updated version published 15 September 2020 by the ESMO Guidelines Committee.
15. .EMA. Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man. 2017.
16. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer* 2009; 45: 228-47.
17. NVMO. PASKWIL-criteria aangepast. *Medische Oncologie* 2016; 3: 12-4.
18. EMA. Appendix 2 to the guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man: .The use of patient-reported outcome (PRO) measures in oncology studies. 2016.
19. Pickard AS, Neary MP and Cella D. Estimation of minimally important differences in EQ-5D utility and VAS scores in cancer. *Health Qual Life Outcomes* 2007; 5: 70.
20. EMA. EPAR assessment report variation Tecentriq (atezolizumab) (IMpower130). 2019.

21. EMA. EPAR assessment report variation Tecentriq (atezolizumab) (IMPower 150).2019.
22. Hollen PJ, Gralla RJ, Kris MG, et al. Normative data and trends in quality of life from the Lung Cancer Symptom Scale (LCSS). *Support Care Cancer* 1999; 7: 140-8.
23. Sezer A, Kilickap S, Gümüş M, et al. Cemiplimab monotherapy for first-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer with PD-L1 of at least 50%: a multicentre, open-label, global, phase 3, randomised, controlled trial. *Lancet* 2021; 397: 592-604.
24. Mok TSK, Wu YL, Kudaba I, et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for previously untreated, PD-L1-expressing, locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-042): a randomised, open-label, controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2019; 393: 1819-30.
25. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, et al. Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2016; 375: 1823-33.
26. Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, et al. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Epidemiol* 1997; 50: 683-91.
27. Lumley T. Network meta-analysis for indirect treatment comparisons. *Stat Med* 2002; 21: 2313-24.
28. EPAR pembrolizumab, indicatie eerstelijnsbehandeling van gemetastaseerd NSCLC. EMEA/H/C/003820/II/0057. 30 April 2020.
29. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, et al. Updated Analysis of KEYNOTE-024: Pembrolizumab Versus Platinum-Based Chemotherapy for Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer With PD-L1 Tumor Proportion Score of 50% or Greater. *J Clin Oncol* 2019; 37: 537-46.
30. EPAR cemiplimab, indicatie eerstelijnsbehandeling van gemetastaseerd NSCLC. EMEA/H/C/004844/II/0011. 20 May 2021.
31. SmPC pembrolizumab (Keytruda®).
32. Gadgeel S, Rodríguez-Abreu D, Speranza G, et al. Updated Analysis From KEYNOTE-189: Pembrolizumab or Placebo Plus Pemetrexed and Platinum for Previously Untreated Metastatic Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol* 2020; 38: 1505-17.
33. Paz-Ares L, Luft A, Vicente D, et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy for Squamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *New England Journal of Medicine* 2018; 379: 2040-51.
34. Herbst RS, Baas P, Kim DW, et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. *Lancet* 2016; 387: 1540-50.



Budget impact analyse van cemiplimab
Libtayo® voor de indicatie de
eerstelijnsbehandeling van stadium III-IV
niet-kleincellig longcarcinoom (NSCLC) bij
volwassen patiënten met PD-L1 expressie
≥50% zonder EGFR/ALK/ROS1-aberraties.

Voor initiële beoordeling in het kader van pakketbeheer
specialistische geneesmiddelen

Datum 30 augustus 2021
Status Definitief

Colofon

Zaaknummer	2021021751
Volgnummer	2021030707
Contactpersoon	mevr. dr. J.M. van der Waal, plv. secretaris WAR-CG AWaal@zinl.nl
Auteur(s)	Dhr. A.H. Huisman
Afdeling Team	Sector Zorg, afdeling Pakket Geneesmiddelen
Fabrikant	Regeneron Ireland Designated Activity Company

Inhoud

Colofon—1

1	Inleiding—5
1.1	Geregistreerde indicatie—5
1.2	Plaats in het behandelalgoritme—5
2	Uitgangspunten—7
2.1	Aantal patiënten—7
2.2	Substitutie—8
2.3	Kosten per patiënt per jaar—8
2.4	Aannames—10
3	Budgetimpactanalyse—11
3.1	Budgetimpact: alleen geneesmiddelkosten—11
4	Conclusie—13
5	Referenties—15

1 Inleiding

In het kader van de pakketbeoordeling van specialistische geneesmiddelen zal Zorginstituut Nederland advies uitbrengen over de verwachte kosten voor cemiplimab (Libtayo®) voor de behandeling van de eerstelijnsbehandeling van stadium IIIBC-IV niet-kleincellig longcarcinoom (NSCLC) bij volwassen patiënten met PD-L1 expressie $\geq 50\%$.

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

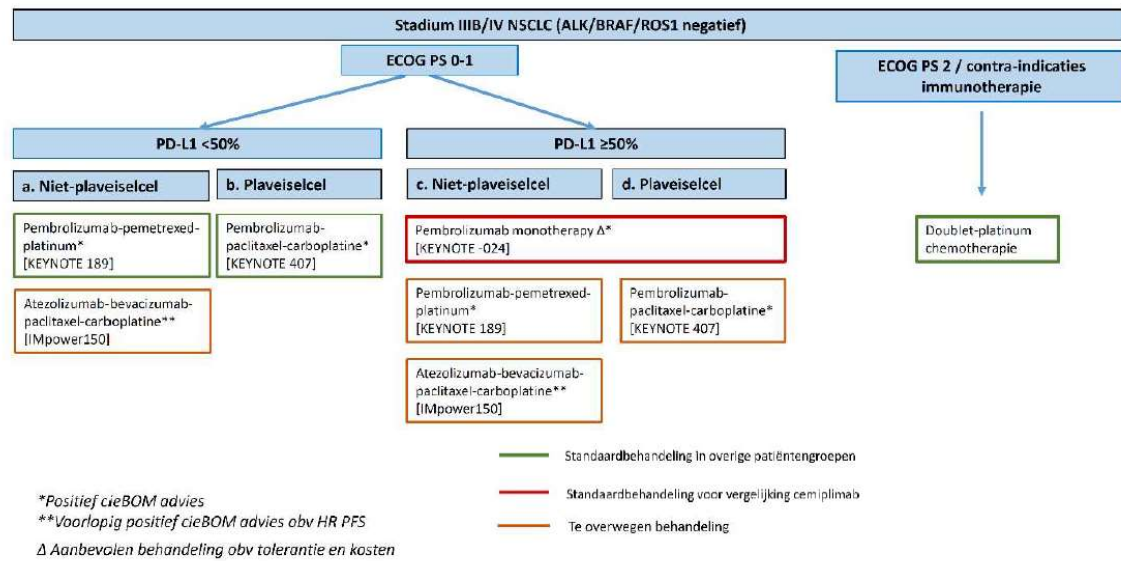
1.1 **Geregistreerde indicatie**

Cemiplimab (Librayo®) is geregistreerd voor 'de eerstelijnsbehandeling van stadium IIIBC-IV niet-kleincellig longcarcinoom (NSCLC) bij volwassen patiënten met PD-L1 expressie $\geq 50\%$.'

1.2 **Plaats in het behandelalgoritme**

In figuur 1 is het huidige behandelingschema weergegeven op basis van de richtlijn van de *European Society for Medical Oncology* (ESMO).^[1] De Nederlandse richtlijn uit 2020 geeft het huidige behandelalgoritme van patiënten met gemetastaseerd NSCLC op eenzelfde wijze weer.^[2]

Dit behandelalgoritme afkomstig uit de ESMO-richtlijn is geldig voor patiënten zonder ALK/BRAF/EGFR/ROS1-mutatie, die met deze specifieke therapie worden behandeld. Patiënten met een Programmed Death-Ligand 1 (PD-L1) expressie van $\geq 50\%$ worden behandeld met pembrolizumab monotherapie.^[1, 3] Voor deze patiëntengroep heeft cemiplimab een gelijke therapeutische waarde, waardoor deze vergelijkende behandeling relevant is voor de budgetimpactanalyse. Naast pembrolizumab monotherapie zijn ook combinatiebehandelingen van immuuntherapie en chemotherapie voor deze patiëntengroep geregistreerd. Deze combinaties worden in de Nederlandse praktijk echter niet toegepast. Dit is gedurende de beoordeling van nivolumab in combinatie met ipilimumab bij gemetastaseerd NSCLC en chemotherapie door een klinisch expert bevestigd.^[4]



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

2 Uitgangspunten

2.1 Aantal patiënten

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

Uit interne declaratiedata blijkt dat voor de indicatie: eerstelijnsbehandeling van PD-L1 positief gemetastaseerd NSCLC in 2018, 2019 en 2020 respectievelijk 1.097, 1.580 en 1.772 patiënten behandeld zijn met pembrolizumab monotherapie. De data uit 2020 zijn mogelijk nog niet helemaal compleet, het betreft dus mogelijk een (kleine) onderschatting. Het Zorginstituut verwacht niet dat dit een grote impact heeft op de budgetimpact. Het Zorginstituut gaat er vanuit dat de cijfers uit 2020 representatief zijn voor de komende jaren. Op basis van eerdere budgetimpactanalyse voor eerstelijnsbehandeling van NSCLC schat het Zorginstituut in dat deze 1.772 grofweg alle patiënten zijn die voor pembrolizumab monotherapie bij NSCLC in aanmerking komen.^[4]

Het Zorginstituut is niet zeker over het verwachte percentage marktpenetratie. Ziekenhuizen hebben mogelijk prijsafspraken over pembrolizumab gemaakt waardoor voorkeuren voor deze geneesmiddelen kunnen wisselen per ziekenhuis. Omdat er meer ervaring is met pembrolizumab verwacht het Zorginstituut niet dat de markt zich gelijk zal gaan verdelen tussen cemiplimab en pembrolizumab zoals mogelijk verwacht kan worden op basis van gelijke therapeutische waarde. Het Zorginstituut verwacht een marktpenetratie die geleidelijk oploopt tot een maximale marktpenetratie van 20% in jaar 3 na opname in het pakket. Normaliter wordt er gerekend met patiënten die gemiddeld halverwege het jaar instromen. Omdat de behandelduur zoals geobserveerd in de registratiestudies langer is dan een half jaar zou het totaal aantal patiënten gelijk zijn aan de incidente patiënten van het betreffende jaar plus de incidente patiënten van het jaar ervoor (dan prevalent).^[6, 7] Omdat in dit geval is gerekend met declaratiedata (met zowel incidente als prevalentie patiënten) is dit al meegenomen in het aantal patiënten en hoeft dit niet apart berekend te worden. Deze berekening wijkt af van een eerder gepubliceerde BIA van het Zorginstituut waarin ook het aantal patiënten met PD-L1 expressie $\geq 50\%$ zonder EGFR/ALK/ROS1-aberraties bepaald is. ^[4] Hierin is uitgegaan van incidente patiënten waardoor het aantal in die berekening lager is (1.108). Dit betrof dus niet, zoals in de declaratiedata weergegeven, het totaal aantal patiënten wat in het kalenderjaar behandeld wordt.

Het Zorginstituut verwacht geen (toegenomen) off-label gebruik wanneer cemiplimab vergoed zal worden.

Tabel 1: Geschatte aantal patiënten dat in aanmerking komt voor de eerstelijnsbehandeling van stadium IIIBC-IV niet-kleincellig longcarcinoom (NSCLC) bij volwassen patiënten met PD-L1 expressie ≥50%.

	1	2	3
Patenten in aanmerking voor 1 ^e -lijns pembrolizumab/cemiplimab monotherapie	1.772	1.772	1.772
Marktpenetratie cemiplimab	10%	15%	20%
Totale aantal patiënten dat jaarlijks voor cemiplimab in aanmerking komt (incidentie)	177	266	354

2.2 Substitutie

De relevante patiënten worden op dit moment allemaal met pembrolizumab monotherapie behandeld.

2.3 Kosten per patiënt per jaar

Cemiplimab

De aanbevolen dosering cemiplimab is 350 mg iedere 3 weken intraveneus toegediend gedurende 30 minuten. Aanbevolen wordt om de behandeling voort te zetten tot ziekteprogressie of onacceptabele toxiciteit optreedt. In de EMPOWER Lung 1 studie bedroeg het gemiddeld aantal behandelcycli voor cemiplimab 11-12 toedieningen.^[6] De AIP voor cemiplimab is €5.318,70 per verpakking van 350 mg, wat de dosering per toediening is.

Pembrolizumab

De aanbevolen dosering pembrolizumab is 200 mg iedere 3 weken of 400 mg iedere 6 weken intraveneus toegediend gedurende 30 minuten. Aanbevolen wordt om de behandeling voort te zetten tot ziekteprogressie of onacceptabele toxiciteit optreedt. In de KEYNOTE-042 bedroeg het gemiddelde aantal behandelcycli voor pembrolizumab 12,5 toedieningen.^[8] De AIP voor pembrolizumab is €1.312,18 per verpakking van 50 mg. De standaarddosering van pembrolizumab is 200 mg elke 3 weken of 400mg elke 6 weken. De prijs per toediening (uitgaande van elke 3 weken) is dus $€1.312,18 \times 4 = €5.248,72$. Het Zorginstituut merkt op dat er recente initiatieven zijn om met een lagere dosering van pembrolizumab patiënten te behandelen voor onder andere deze indicatie (Doseringsadvies nivolumab en pembrolizumab, NVMO 2021). Hierdoor wordt het aantal gedeclareerde verpakkingen per patiënt naar verwachting lager. Omdat het Zorginstituut niet kan bepalen hoe veel lager dit aantal gedeclareerde verpakkingen zal worden en of alle ziekenhuizen al op deze nieuwe manier van doseren over zijn gegaan gaat het Zorginstituut uit van bovenstaande berekening.

Het Zorginstituut gaat uit van het gemiddelde aantal gedeclareerde pembrolizumab toedieningen per patiënt per jaar. Omdat patiënten gemiddeld halverwege het jaar zullen starten en langer dan een half jaar behandeld zullen worden is dit lager dan het totaal aantal toedieningen wat een patiënt zal krijgen. Omdat therapeutische gelijke waarde is geconcludeerd wordt voor beide geneesmiddelen uitgegaan van een gelijk aantal behandelcycli. Mogelijk is dit een over of onderschatting van het werkelijk aantal behandelcycli. Het aantal gedeclareerde toedieningen per patiënt per jaar is 7,65 voor pembrolizumab in 2020. Dit is berekend door de gedeclareerde kosten per patiënt te delen door de kosten per toediening voor 3 weken

(€5.248,72). Voor de kosten per jaar maakt het niet uit of patiënten elke 3 of elke 6 weken behandeld worden.

Tabel 2: Kosten per patiënt voor toepassing van Cemiplimab en pembrolizumab bij de eerstelijnsbehandeling van stadium IIIBC-IV niet-kleincellig longcarcinoom (NSCLC) bij volwassen patiënten met PD-L1 expressie $\geq 50\%$.

	<i>Cemiplimab</i>	<i>pembrolizumab</i>
Dosering per toediening (elke 3 weken)	350 mg	200 mg
Inkoopkosten per verpakking (A.I.P.)	€5.318,70	€1.312,18
Verpakkingen per patiënt	1	4
Kosten per toediening per patiënt	€5.318,70	€5.248,72
Gemiddeld aantal toedieningen	7,65	7,65
Totale kosten per patiënt per jaar	€ 40.688	€ 40.153

2.4 Aannames

De berekeningen zijn gebaseerd op de volgende aannames:

- Het aantal patiënten wat voor pembrolizumab/cemiplimab monotherapie voor NSCLC in aanmerking komt blijft de komende jaren gelijk.
- De marktpenetratie is 10% in jaar 1, 15% in jaar 2 en 20% in jaar 3.
- Patiënten gebruiken gemiddeld 7,65 cycli van pembrolizumab/cemiplimab per jaar.

3 Budgetimpactanalyse

3.1 Budgetimpact: alleen geneesmiddelkosten

In Tabel 3 staat een overzicht van de totale budgetimpact wanneer Cemiplimab aan het bestaande behandelingsarsenaal wordt toegevoegd bij de indicatie de eerstelijnsbehandeling van stadium IIIBC-IV niet-kleincellig longcarcinoom (NSCLC) bij volwassen patiënten met PD-L1 expressie $\geq 50\%$. In de tabel zijn alleen de geneesmiddelkosten meegenomen, mogelijke extra kosten of besparingen ten laste van het bredere gezondheidsbudget zijn hierbij buiten beschouwing gelaten.

Tabel 3: Raming van de totale kosten van de toevoeging van Cemiplimab aan het behandelarsenaal voor de eerstelijnsbehandeling van stadium IIIBC-IV niet-kleincellig longcarcinoom (NSCLC) bij volwassen patiënten met PD-L1 expressie $\geq 50\%$.

				Besparingen door substitutie pembrolizumab	
Jaar	Markt-penetratie	Aantal patiënten	Totale kosten/jaar Cemiplimab	Totale kosten/jaar pembrolizumab	Totale kosten/jaar inclusief substitutie
1	10%	177	€ 7.209.923	€ 7.115.060	€ 94.863
2	15%	266	€ 10.814.885	€ 10.672.590	€ 142.295
3	20%	354	€ 14.419.847	€ 14.230.120	€ 189.727

4 Conclusie

Toepassing van cemiplimab (Librayo®) bij de eerstelijnsbehandeling van stadium IIIBC-IV niet-kleincellig longcarcinoom (NSCLC) bij volwassen patiënten met PD-L1 expressie $\geq 50\%$. zonder EGFR/ALK/ROS1-aberraties zal gepaard gaan met meerkosten die geraamd worden op €0,2 miljoen in het derde jaar na opname in het pakket. Het kostenbeslag van cemiplimab zal naar schatting €14,4 miljoen bedragen.

De daadwerkelijke budgetimpact zal hoger liggen omdat voor pembrolizumab een financieel arrangement is afgesloten, waardoor de prijs lager zal liggen dan de lijstprijs. Het effect hiervan op de budgetimpact is niet geëvalueerd in dit rapport en blijft onduidelijk omdat dit arrangement confidentieel is. Daarnaast wordt in de toekomst naar verwachting een lagere dosering van pembrolizumab gebruikt. Hierdoor zal de budgetimpact van cemiplimab in de praktijk groter zijn. Het Zorginstituut kan niet inschatten hoe veel groter dit zal zijn.

De inhoudelijke bespreking is afgerond in de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) vergadering van 30 augustus 2021.

5 Referenties

1. Planchard D PS, Kerr K, et al, . ESMO Guidelines Committee. Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Updated version published 15 September 2020 by the ESMO Guidelines Committee.
2. NVALT. richtlijn niet kleincellig longcarcinoom - Eerstelijnsbehandeling met immunotherapie bij NSCLC. 2020.
3. NVALT-advies voor immunotherapie bij NSCLC. Med Oncol 2017;19(3): 43.
4. Zorginstituut Nederland. Pakketadvies sluisgeneesmiddel ipilimumab in combinatie met nivolumab (Yervoy®/Opdivo®) bij niet-kleincellige longkanker (NSCLC). 2021.
5. Nederlandse Kankerregistratie (NKR) I. Prevalentie | Luchtwegen / Long / Niet-kleincellig longcarcinoom. 2021, from <https://bit.ly/3IX3N2W>
6. Sezer A, Kilickap S, Gümüş M, et al. Cemiplimab monotherapy for first-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer with PD-L1 of at least 50%: a multicentre, open-label, global, phase 3, randomised, controlled trial. Lancet 2021; 397: 592-604.
7. Mok TSK, Wu YL, Kudaba I, et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for previously untreated, PD-L1-expressing, locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-042): a randomised, open-label, controlled, phase 3 trial. Lancet 2019; 393: 1819-30.
8. EPAR pembrolizumab, indicatie eerstelijnsbehandeling van gemetastaseerd NSCLC. EMEA/H/C/003820/II/0057. 30 April 2020.