

## Zorginstituut Nederland

Lonneke Timmers, secretaris van de wetenschappelijke adviesraad  
Willem Dudokhof 1  
1112 ZA Diemen

**Onderwerp** Verzoek CieBAG tot beoordeling adjuvante immunotherapie  
**Datum** 19-12-2022  
**Ons kenmerk** B-22-6031  
**Contactpersoon** Dhr. A. H. Huisman

Sparrenheuvel 16  
Postbus 520  
3700 AM Zeist  
030 698 8911  
[info@zn.nl](mailto:info@zn.nl)  
[www.zn.nl](http://www.zn.nl)

Geachte mevrouw Timmers, beste Lonneke

Namens de CieBAG wil ik u verzoeken tot een risicogerichte beoordeling van de adjuvante immunotherapieën in de oncologie. De CieBAG ziet risico's betreffende de (meer)waarde van deze therapieën. Ook ziet de CieBAG een potentieel zeer groot aantal patiënten oplopend tot 3.701 (zie bijlage 1) voor deze therapieën in de nabije toekomst. Door de combinatie van het grote aantal patiënten en de twijfels over de waarde van deze therapieën, is de CieBAG van mening dat dit een vraagstuk is met dusdanige impact dat het Zorginstituut de aangewezen partij is om een uitspraak over de effectiviteit en de maatschappelijke wenselijkheid (o.a. over de behandeling van de reeds curatief behandelde patiënten) van deze therapie te doen. Hieronder zal een uiteenzetting volgen van de door de CieBAG geïdentificeerde onzekerheden en impact van deze therapieën.

### **Onzekerheid rondom effectiviteit van adjuvante immunotherapie:**

- Het doel van adjuvante behandeling is verlenging van het leven. Voor alle tot nu toe geregistreerde indicaties van immune checkpoint inhibitors is het effect op overleving (nog) niet aangetoond.
- In tegenstelling tot de palliatieve setting is het effect van immune checkpoint inhibitors in de adjuvante setting niet direct meetbaar, omdat er simpelweg geen (zichtbare) resttumor is. Het directe effect van adjuvante immunotherapie op de evt. microscopische resterende tumorcellen is dus onzeker.
- Vaak is er onvoldoende follow-up om algehele overleving (OS) voordeel te laten zien. Daar waar voldoende follow-up is, zoals nivolumab en pembrolizumab bij melanoom, wordt na jaren extra follow-up nog steeds geen OS voordeel gezien t.o.v. van de controle arm.
- Soms is de studie niet voldoende gepowered om een OS voordeel te laten zien. Hierdoor zal er nooit een effect (of het ontbreken van een effect) aangetoond kunnen worden.
- Voor sommige behandelingen (bijvoorbeeld heldercellig niercelcarcinoom) is het primaire eindpunt van de studie Disease Free Survival (DFS) niet gevalideerd als surrogaateindpunt voor OS.

Hierdoor is het in de ogen van de CieBAG niet mogelijk om dit eindpunt te gebruiken voor de beoordeling van deze therapie.

- De registratie is soms van toepassing voor een kleine subgroep van de studie
- Behandeling gaat vaak tot een jaar adjuvant door, of tot aan progressie. Er is echter geen onderbouwing voor de duur van de adjuvante behandeling.
- De number needed to treat (NNT) voor OS en/of DFS is (zeer)hoog vanwege het feit dat, gezien de curatieve behandeling, in zowel in de controlearm als de interventiearm van de studies weinig overlijdens plaatsvinden.
- In trials worden patiënten in de placeboarm soms onderbehandeld vergeleken met de Nederlandse standaard.

Een voorbeeld van een indicatie waarom (een deel van) onzekerheden spelen is adjuvante behandeling van pembrolizumab bij niercelcarcinoom (Choueiri et al., 2021). De CieBAG zet de grootste onzekerheden hieronder uiteen:

- De geschatte (immature) 2-jaarsoverleving bedroeg 96,6 procent (95%-BI: 94,3-98,0) in de pembrolizumab-groep en 93,5 procent (95%-BI: 90,5-95,6) in de placebogroep ( $\Delta$  3,1 procent, 95% BHI: 0,26-5,73 procent) de NNT is 33,4 (95% BHI: 17,4-381,4). De vraag blijft of het nodig is om deze behandeling vroeg in te zetten of pas later als de ziekte terugkomt. Voor al deze geneesmiddelen geldt dat ze ook een indicatie hebben voor gevorderde/gemetastaseerde setting.
- Na progressie wordt slechts bij 36% van de patiënten met een terugkeer van de ziekte immunotherapie toegepast. De standaard behandeling voor poor en intermediate advanced renal cell carcinoma (aRCC) (gevorderde- gemetastaseerde setting) is in Nederland een combinatie met immunotherapie. In de studie is dus sprake van onderbehandeling ten opzichte van de Nederlandse situatie. Hierdoor is het mogelijk dat (eventueel) gevonden effect op de OS komt door deze onderbehandeling.
- In de correspondentie van Meirson et al. bij het genoemde artikel wordt uiteengezet dat de censoring niet willekeurig over beide groepen verdeeld is en dat bij een correctie het effect op OS zijn statistische significantie en klinische relevante verloren gaat.

Vanwege het gebrek aan bewezen voordeel op OS wordt bij registratie en bij beoordeling door de CieBOM gebruik gemaakt van de surrogaatuitkomst, disease free survival (DFS). Voor adjuvante behandeling van RCC is deze uitkomstmaat niet gevalideerd als surrogaat voor OS. Een voorbeeld waarin deze relatie niet duidelijk is, is in de S-TRAC trial waarin adjuvante sunitinib bij niercelcarcinoom werd vergeleken met placebo (Motzer et al., 2017). In deze studie werd na een mediane follow-up van 6.6/6.7 jaar (sunitinib/placebo), een HR van 0,74 (95% BHI, 0,55-0,99) waargenomen voor DFS zonder voordeel op de OS (HR: 0,92, 95% BHI: 0,66-1,28). Voor nivolumab en pembrolizumab, die in 2018 voor de adjuvante setting bij melanoom zijn geregistreerd, geldt dat na jarenlange follow-up in de studie (6 jaar of langer) geen OS voordeel wordt gezien t.o.v. de controle arm. Voor nieuwe adjuvante behandelingen die geregistreerd zijn, geldt ook dat we niet weten of er uiteindelijk na langdurige follow-up en een overlevingsvoordeel gezien gaat worden. Het is dus onduidelijk of de uiteindelijke 'number needed to treat' maatschappelijk aanvaardbaar zijn. Om deze reden is het, in de ogen van de CieBAG, niet gepast om

producten voorlopig op te nemen in het pakket op basis van een niet gevalideerde surrogaat eindpunt (DFS).

De onderzochte behandelduur (vaak 1 jaar) is niet goed genoeg onderbouwd. Er is binnen de beroepsgroep en CieBAG ernstige twijfel over de ratio van het geven van langdurige immunotherapie aan patiënten die curatief behandeld zijn. Het risico op overbehandeling wordt hier ingeschat als aanzienlijk. Daarbij hebben patiënten in dit stadium, dus na curatieve behandeling, veelal geen klachten. Hierdoor zal langdurige immunotherapie een negatieve invloed op de kwaliteit van leven hebben en kan leiden tot ernstige en/of langdurige bijwerkingen (bijv. diabetes of andere immuungerelateerde ziektes). Het is de CieBAG niet duidelijk of deze bijwerkingen opwegen tegen het nog niet aangetoonde voordeel op de overleving.

### Huidige aantal patiënten die adjuvante immunotherapie ontvangen

Op dit moment worden twee adjuvante immunotherapieën vergoed in Nederland, namelijk:

NIVOLUMAB (ID 1626)	Als monotherapie voor de adjuvante behandeling van melanoom bij volwassenen waarbij de lymfeklieren betrokken zijn of in geval van gemetastaseerde ziekte waarbij volledige resectie is uitgevoerd.
NIVOLUMAB (ID 3088)	Als monotherapie voor de adjuvante behandeling van volwassen patiënten met carcinoom van de oesofagus of gastro-oesofageale overgang, waarbij na neoadjuvante chemoradiatie en radicale (Ro)-resectie, sprake is van pathologische restziekte in de primaire tumor of regionale lymfeklieren.
PEMBROLIZUMAB (ID 3104, eerder ID 2656)	Als monotherapie als adjuvante behandeling bij volwassenen met stadium III-melanoom en bij wie complete resectie heeft plaatsgevonden.

Nivolumab ID 1626 en pembrolizumab ID 3104 worden veelvuldig toegepast in Nederland, in 2021 werden grofweg 700 patiënten in Nederland behandeld met nivolumab ID 1626. Voor pembrolizumab zijn dit ~300 patiënten (zie bijlage 2). Nivolumab wordt sinds 2018 toegepast en pembrolizumab sinds 2019. Nivolumab ID 3088 wordt pas recent toegepast, hier is nog geen data voorhanden. Voor de therapieën is nog geen mature OS data beschikbaar, waardoor in de ogen van de CieBAG, ondanks de huidige vergoedingstatus, ook voor deze therapieën de meerwaarde nog niet vaststaat.

### Toekomstig aantal patiënten

Naast de huidige therapieën is in Nederland op dit moment registratie van 6 adjuvante therapieën die de CieBAG en/of CieBOM nog moet beoordelen. Dit betreft:

NIVOLUMAB (ID 3064)	Als monotherapie voor de adjuvante behandeling van volwassen patiënten met spierinvasief urotheelcarcinoom (MIUC, muscle invasive urothelial carcinoma) met een tumorcel-PD-L1-expressie $\geq 1\%$ en een hoog risico op terugkeer van de ziekte na radicale resectie van MIUC.
PEMBROLIZUMAB (ID 3034)	Als monotherapie voor de adjuvante behandeling van volwassenen met niercelcarcinoom (RCC) met een verhoogd risico op recidief na nefrectomie of na nefrectomie en resectie van gemetastaseerde laesies.

PEMBROLIZUMAB (ID 3077)	Voor de behandeling van volwassenen met lokaal gevorderd of vroegstadium triple-negatief mamma carcinoom (TNBC) met een hoog risico op een recidief. In eerste instantie als neoadjuvante behandeling in combinatie met chemotherapie. Daarna voortgezet als monotherapie als adjuvante behandeling na een operatie.
PEMBROLIZUMAB (ID 3105)	Als monotherapie als adjuvante behandeling bij volwassenen met stadium IIB- of stadium IIC-melanoom en bij wie complete resectie heeft plaatsgevonden.
PEMBROLIZUMAB (ID 3106)	Als monotherapie als adjuvante behandeling bij jongeren van 12 jaar en ouder met stadium III-melanoom en bij wie complete resectie heeft plaatsgevonden.
PEMBROLIZUMAB (ID 3107)	Als monotherapie als adjuvante behandeling bij jongeren van 12 jaar en ouder met stadium IIB- of stadium IIC-melanoom en bij wie complete resectie heeft plaatsgevonden.

Bovengenoemde indicaties betreffen gezamenlijk een zeer groot potentieel aantal patiënten oplopend tot 3.701 (zie bijlage 1) voor deze therapieën in de nabije toekomst. Naast deze reeds geregistreerde indicaties zijn er vele nieuwe indicaties welke voor nog een groter patiëntvolume zou kunnen komen.

Pembrolizumab ID 3034 (Als monotherapie voor de adjuvante behandeling van volwassenen met niercelcarcinoom (RCC) met een verhoogd risico op recidief na nefrectomie of na nefrectomie en resectie van gemetastaseerde laesies.).

Daarbij willen we vermelden dat er recent ook een aantal negatieve studies zijn gerapporteerd, dat wil zeggen, studies zonder verschil in DFS na adjuvante immunotherapie. Tijdens ESMO Congress 2022 werden de uitkomsten van twee (nivolumab/ipilimumab en atezolizumab) fase III-studies gepresenteerd voor RCC. In geen van deze studies werd een positief effect gevonden op DFS.

Graag horen wij of het Zorginstituut bereid is deze beoordeling op te pakken en hiervoor een (eventueel gezamenlijk) beoordelingskader op te stellen. Wij zijn beschikbaar voor nader overleg.

Met vriendelijk groet,



Atse Huisman  
Beleidsadviseur Dure Geneesmiddelen

Bijlage 1:

Vanuit de Horizonscan wordt het volgende aantal patiënten en kostenbeslag verwacht:

Geneesmiddel/ID	Maximaal aantal patiënten	Maximaal kostenbeslag
NIVOLUMAB (ID 3064)	400	€ 20.000.000
PEMBROLIZUMAB (ID 3034)	540	€ 48.600.000
PEMBROLIZUMAB (ID 3077)	1.735	€ 156.150.000
PEMBROLIZUMAB (ID 3105)	1.026	€ 92.340.000
PEMBROLIZUMAB (ID 3106)		
PEMBROLIZUMAB (ID 3107)		
<b>Totaal</b>	<b>3.701</b>	<b>€ 317.090.000</b>

Bijlage 2:

Huidig aantal behandelde patiënten met adjuvante immunotherapie (2021)

Geneesmiddel/ID	Huidig aantal patiënten	Huidig kostenbeslag
NIVOLUMAB (ID 1626)	705	€21.262.794
PEMBROLIZUMAB (ID 2656/3104)	272	€10.964.561
<b>Totaal</b>	<b>977</b>	<b>€ 32.227.355</b>