



Immuuntherapie bij longkanker en melanoom: inzichten uit de praktijk

INHOUDSOPGAVE

VOORWOORD	3
DEFINITIES	4
1. INLEIDING	5
2. RESULTATEN PER INDICATIE	6
2.1 Durvalumab na chemo-radiotherapie als consolidatietherapie bij stadium III niet-kleincellige longkanker	7
2.2 Pembrolizumab monotherapie bij stadium IV niet-kleincellige longkanker	10
2.3 Pembrolizumab in combinatie met chemotherapie bij stadium IV niet-kleincellige longkanker	13
2.4 Adjuvante inzet van anti-PD1 remmers bij stadium III melanoom	16
2.5 Anti-PD1 monotherapie bij irresectabel/gemetastaseerd melanoom	20
2.6 Nivolumab en ipilimumab bij irresectabel/gemetastaseerd melanoom	24
3. UITGAVEN	28
4. DISCUSSIE	31
5. TOEKOMSTPERSPECTIEF	33
METHODE	34
REFERENTIES	37
COLOFON	39



VOORWOORD

De oncologische zorg bevindt zich in een periode van fundamentele verandering. Nieuwe geneesmiddelen volgen elkaar in hoog tempo op, indicatiegebieden breiden zich uit en patiënten leven steeds langer met en na kanker. Immuuntherapie is daarvan misschien wel het meest zichtbare voorbeeld. Waar deze behandelingen enkele jaren geleden nog voor een beperkte groep beschikbaar waren, maken zij inmiddels onderdeel uit van de dagelijkse praktijk voor steeds meer patiënten en tumorsoorten. Dat biedt hoop en nieuwe mogelijkheden, maar roept ook belangrijke vragen op over toegankelijkheid, betaalbaarheid en passende inzet van zorg.

Om deze vragen te beantwoorden, zijn samenwerking en het slim benutten van real-world data essentieel. Dit rapport markeert daar-

om een belangrijk moment: het is het eerste gezamenlijke rapport van DICA en IKNL waarin expertise en praktijkdata worden samengebracht tot één geïntegreerd beeld van de inzet, uitkomsten en kosten van immuuntherapie bij niet-kleincellige longkanker en melanoom in Nederland. Daarmee laten we zien wat mogelijk is wanneer organisaties hun krachten bundelen rond een gezamenlijke maatschappelijke opdracht: het verbeteren van zorg met betrouwbare praktijkdata, duiding en kennis.

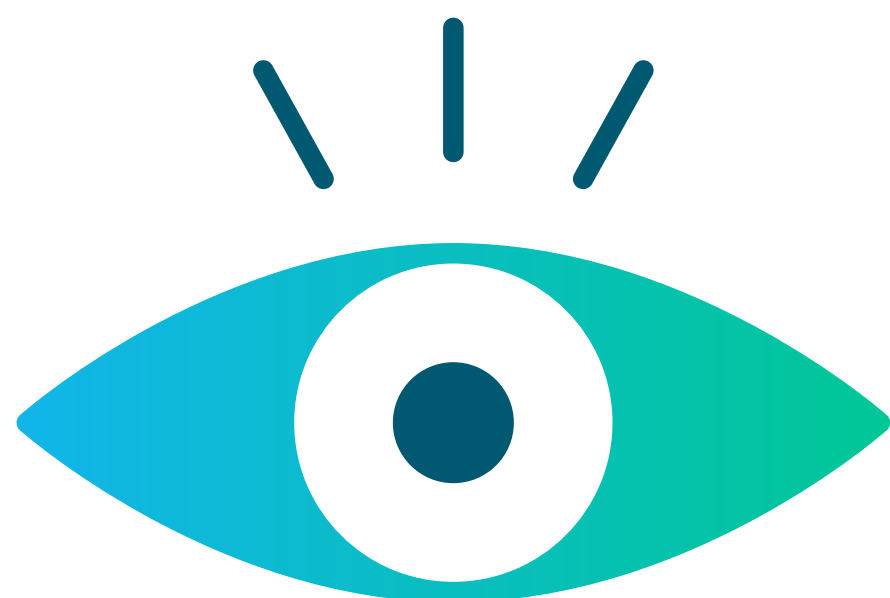
Dit rapport laat zien hoe real-world data kunnen bijdragen aan betere behandelkeuzes, onderzoek, kwaliteitsverbetering én beleid. Het vormt een belangrijke stap in de verdere ontwikkeling van een sterke kennisbasis voor de zorg. Door behandelingen ook ná toelating tot

het basispakket in de dagelijkse praktijk te volgen, krijgen we beter inzicht in de inzet, uitkomsten en waarde van (dure) geneesmiddelen. Zo bouwen we stap voor stap aan een sterkere kennisinfrastructuur waarin praktijkdata een steeds belangrijkere rol kunnen spelen bij onderzoek, kwaliteitsverbetering en besluitvorming in de zorg. Vanuit die overtuiging werken wij samen met het veld aan een sterkere kennisbasis over het gebruik van (dure) geneesmiddelen.

We danken alle patiënten, zorgprofessionals, onderzoekers en registratieteams die bijdragen aan het verzamelen, analyseren en duiden van deze gegevens. Hun inzet vormt de basis voor de inzichten van vandaag en de verbeteringen van morgen.

Suzanne Verboort-Bogers
Bente Jorritsma
Ernst Kuipers

Bestuur DICA-IKNL



DEFINITIES

Overleving

De cijfers over overleving in dit rapport geven de kans weer dat een patiënt nog in leven is een bepaald aantal jaren na de start van de immuuntherapie (bijvoorbeeld de 5-jaarsoverleving). We kijken dan naar alle patiënten vanaf het moment van start met de immuuntherapie.

Bijvoorbeeld: “De 5-jaarsoverleving bij deze tumorsoort is 60%” betekent dat 60% van de patiënten vijf jaar na de start met immuuntherapie nog leeft. Dit getal helpt patiënten om op het moment van start met de behandeling een inschatting te krijgen van wat hun vooruitzichten zijn.

Conditionele overleving

De conditionele overleving beschrijft de kans om nog een aantal extra jaren te overleven, gegeven dat een patiënt al een bepaalde periode heeft overleefd. Als je het eerste jaar na je diagnose hebt overleefd, is de kans op overleving in de daaropvolgende jaren groter. We kijken hierin dus alleen naar mensen die die eerste periode al hebben gehaald.

Bijvoorbeeld: “De conditionele 3-jaarsoverleving voor patiënten die al twee jaar hebben overleefd is 80%” betekent dat als je de eerste twee jaar doorkomt, de kans om daarna nog drie jaar te leven hoger is dan bij diagnose (zie defenitie ‘Overleving’). Daarmee sluit de conditionele overleving beter aan bij de situatie van patiënten die al enige tijd in behandeling zijn en geeft het een relevantere inschatting van hun verdere prognose.

At risk

‘Number at risk’ geeft het aantal patiënten weer dat op een bepaald moment de onderzochte uitkomst nog niet heeft bereikt. Dit kan bijvoorbeeld zijn dat de patiënt (nog) niet is overleden, of niet gestopt is met de behandeling. Dit aantal neemt in de loop van de tijd af, doordat sommige patiënten op een gegeven moment deze uitkomst bereiken, of doordat er na een bepaald moment (nog) geen informatie beschikbaar is voor sommige patiënten (bijvoorbeeld doordat zij pas recent met een behandeling zijn gestart).

Voor meer informatie over de methode, zie [Methode](#)



1. INLEIDING

In het afgelopen decennium is het aantal beschikbare immuuntherapieën met checkpointremmers voor oncologische aandoeningen sterk toegenomen, evenals het aantal patiënten dat ermee wordt behandeld. Inmiddels speelt immuuntherapie een belangrijke rol bij de behandeling van diverse tumorsoorten, waaronder longkanker, melanoom, blaaskanker, nierkanker en hoofd-halskanker. De toepassingen van immuuntherapie blijven zich snel uitbreiden.¹

Deze ontwikkelingen gaan gepaard met verbeteringen in overleving en de kwaliteit van leven.^{2, 3, 4, 5} Tegelijkertijd is bij de toelating van een behandeling de meerwaarde in de klinische praktijk niet altijd volledig duidelijk. De kennis over immuuntherapieën is bij goedkeuring van een geneesmiddel gebaseerd op klinische studies met beperkte langetermijndata en vaak selectieve patiëntengroepen. Inzicht in de overleving en veiligheid bij de diverse patiënten in de praktijk, onder andere bij oudere patiënten, is beperkt.

Behandelingen met immuuntherapie hebben vaak impact op patiënten en hun naasten. Deze impact betreft niet alleen bijwerkingen, maar ook financiële en logistieke aspecten. Immuuntherapieën zijn over het algemeen kostbaar en vormen inmiddels een aanzienlijk deel van de totale uitgaven aan oncologische zorg. Dit kan gevolgen hebben voor de toegankelijkheid en betaalbaarheid van de zorg.^{6, 7, 8} Bovendien draagt een passende inzet van deze behandelingen bij aan het beperken van de inzet van schaars zorgpersoneel. Daarom is het van belang om deze geneesmiddelen continu te evalueren, juist ook ná toelating op de markt.

Real-world data bieden inzicht in het gebruik van immuuntherapie in de praktijk en in de uitkomsten van verschillende patiëntengroepen op de langere termijn. In dit rapport presenteren we inzichten uit data van IKNL, DICA en de GIP-databank. We beschrijven de inzet, uitkomsten en uitgaven van verschillende immuuntherapieën bij melanoom en niet-kleincellig longcar-

cinoom (NSCLC), met specifieke aandacht voor verschillende leeftijdsgroepen.

Het doel van dit rapport is om, naast het bieden van inzicht in inzet en uitkomsten van immuuntherapie in de praktijk, aanknopingspunten te bieden voor verder onderzoek naar de passende inzet van immuuntherapie.

NB. De gehanteerde methodologie is beschrijvend en daarmee niet geschikt om causale uitspraken te doen over het effect van de behandelingen (zie [Methode](#)). Daarmee vormt dit rapport geen basis voor bijvoorbeeld vergoedingsbeslissingen.

Wilt u weten wat we nog meer doen op het gebied van (dure) geneesmiddelen? Bekijk onze [website](#).



2.RESULTATEN PER INDICATIE

In dit hoofdstuk worden resultaten getoond in grafieken over overleving, behandelduur, toxiciteit en uitgaven. Het is mogelijk om van elke grafiek een interactieve versie te bekijken en de data te downloaden naar een csv-bestand. In een interactieve grafiek kunt u zelf informatie verkennen door bijvoorbeeld te hoveren voor extra details, in en uit te zoomen, of waar mogelijk verder te filteren.

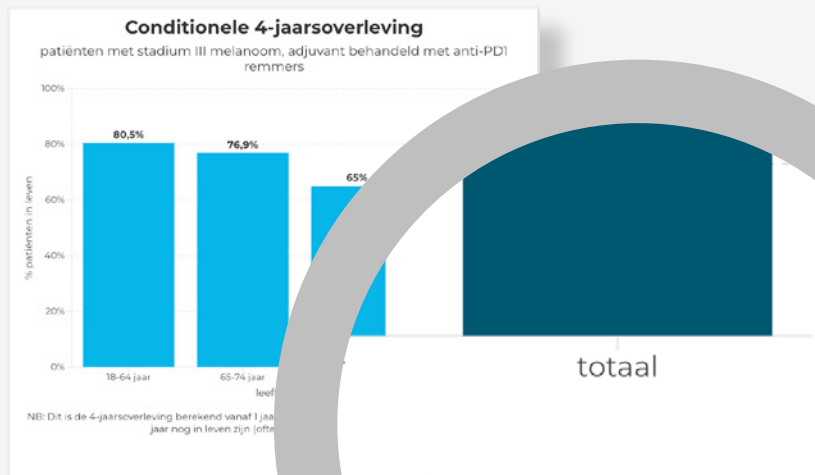
Naar de interactieve grafiek:

Klik op de blauw/groene knop onder of naast de grafiek.



Data downloaden:

Klik op de ‘download data’-link rechtsonderaan de **interactieve** grafiek.



patiënten die na dit eerste jaar nog in overleving vanaf start behandeling).

Bron: **DMTR**
[Download data](#)

2.1 Durvalumab na chemo-radiotherapie als consolidatietherapie bij stadium III niet-kleincellige longkanker

(diagnosejaren 2018 t/m 2023)



Patiëntkenmerken

Patiënten die na afronding van chemo-radiotherapie voldoende fit zijn en geen ziekteprogressie hebben gehad, komen in Nederland sinds 2018 in aanmerking voor consolidatietherapie met durvalumab, initieel via een early access programma. Vanaf september 2019 wordt deze behandeling algemeen vergoed. In de periode 2018-2023 werden 5.637 patiënten gediagnosticeerd met stadium III niet-kleincellig longcarcinoom en behandeld met chemo-radiotherapie (patiënten die behandeld zijn met chirurgie zijn hierin niet meegenomen). Hiervan werden 2.703 patiënten behandeld met durvalumab na de chemo-radiotherapie.

Van de behandelde patiënten was 15,3% 75 jaar of ouder. Voor de start van de chemo-radiotherapie had 3,4% van de patiënten een WHO-performance status van 2 of hoger. In de richtlijn is opgenomen dat patiënten een WHO-performance status van 0-1 dienen te hebben na afronding van de chemo-radiotherapie, om in aanmerking te komen voor vervolgbehandeling met immuuntherapie. De WHO-status is echter na afronding van chemo-radiotherapie niet gemeten, dus het is onbekend in hoeverre aan deze voorwaarde wordt voldaan. Bij 16,8% van de patiënten werd durvalumab na chemotherapie met daaropvolgende radiotherapie toegediend (sequentiele radiotherapie). Bij slechts 2,5% van de patiënten met durvalumab is ook een moleculaire afwijking gevonden waarvoor een doelgerichte therapie beschikbaar is; bij de meeste patiënten (65%) is echter geen moleculaire diagnostiek uitgevoerd. Sinds de introductie van durvalumab is het percentage behandelde patiënten dat 75 jaar of ouder is, toegenomen van 7,6% in 2018 naar 19,7% in 2023. Ook is het percentage behandelde patiënten bij wie een MRI wordt gemaakt van de hersenen licht toegenomen, van 82,8% in 2018 naar 90,3% in 2023. De performance status van patiënten is over de jaren niet veel veranderd.

tabel 1 Kenmerken van patiënten met stadium III NSCLC behandeld met durvalumab

	aantal	(%)
totaal	2.703	100%
leeftijdsgroep		
18-64	1.117	41,3%
65-74	1.173	43,4%
75+	413	15,3%
WHO performance status*		
0	1.322	48,9%
1	1.015	37,6%
≥2	93	3,4%
onbekend	273	10,1%
stadium		
IIIA	1.209	44,7%
IIIB	1.163	43,0%
IIIC	331	12,2%
beeldvorming van de hersenen		
nee	192	7,1%
ja, met CT	131	4,8%
ja, met MRI	2.380	88,1%
behandelbare mutatie gevonden		
nee**	2.635	97,5%
ja	68	2,5%
chemoradiatie		
sequentieel	455	16,8%
concomitant	2.213	81,9%
onbekend	35	1,3%

* De performance status wordt geregistreerd vóór de start van de eerste behandeling (in dit geval chemo-radiotherapie), en kan dus afwijken van de performance status voor de start van behandeling met durvalumab

** Bij deze patiënten is geen behandelbare mutatie gevonden; in totaal heeft 35,0% van de patiënten moleculaire diagnostiek gehad, de meeste patiënten zijn dus niet getest op behandelbare mutaties

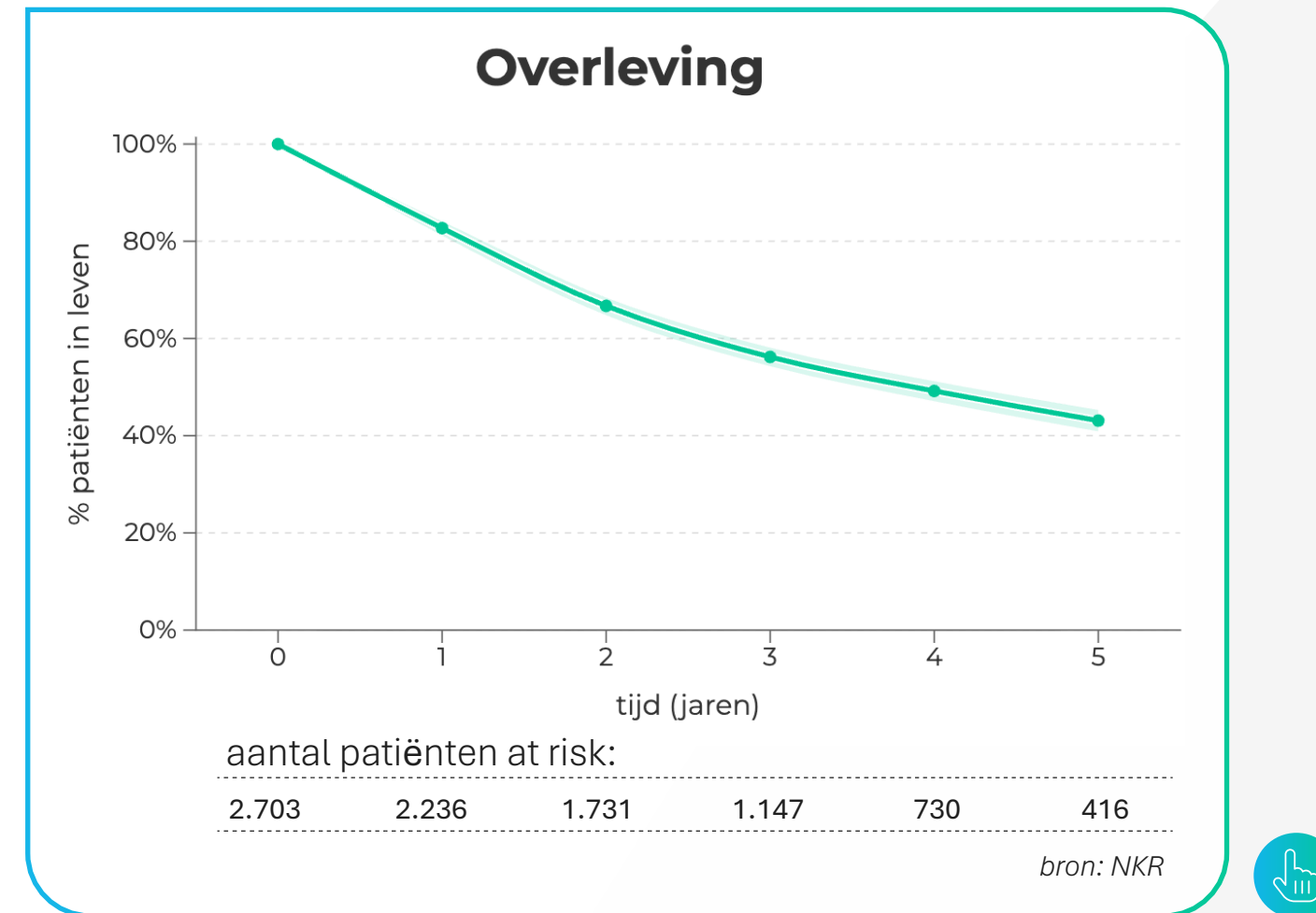
Overleving

- Een jaar na de start van durvalumab was nog 82,7% van de patiënten in leven.
- Vijf jaar na de start van durvalumab was 43,1% nog in leven. Dit komt overeen met de gepubliceerde klinische studie die een 5-jaarsoverleving liet zien van 42,9%⁹ (zie kader voor meer details) en is iets lager dan de real-world data van het early access programma (5-jaarsoverleving van 49,2%).¹⁰
- De mediane follow-up van alle leeftijdsgroepen samen is 51,4 maanden.

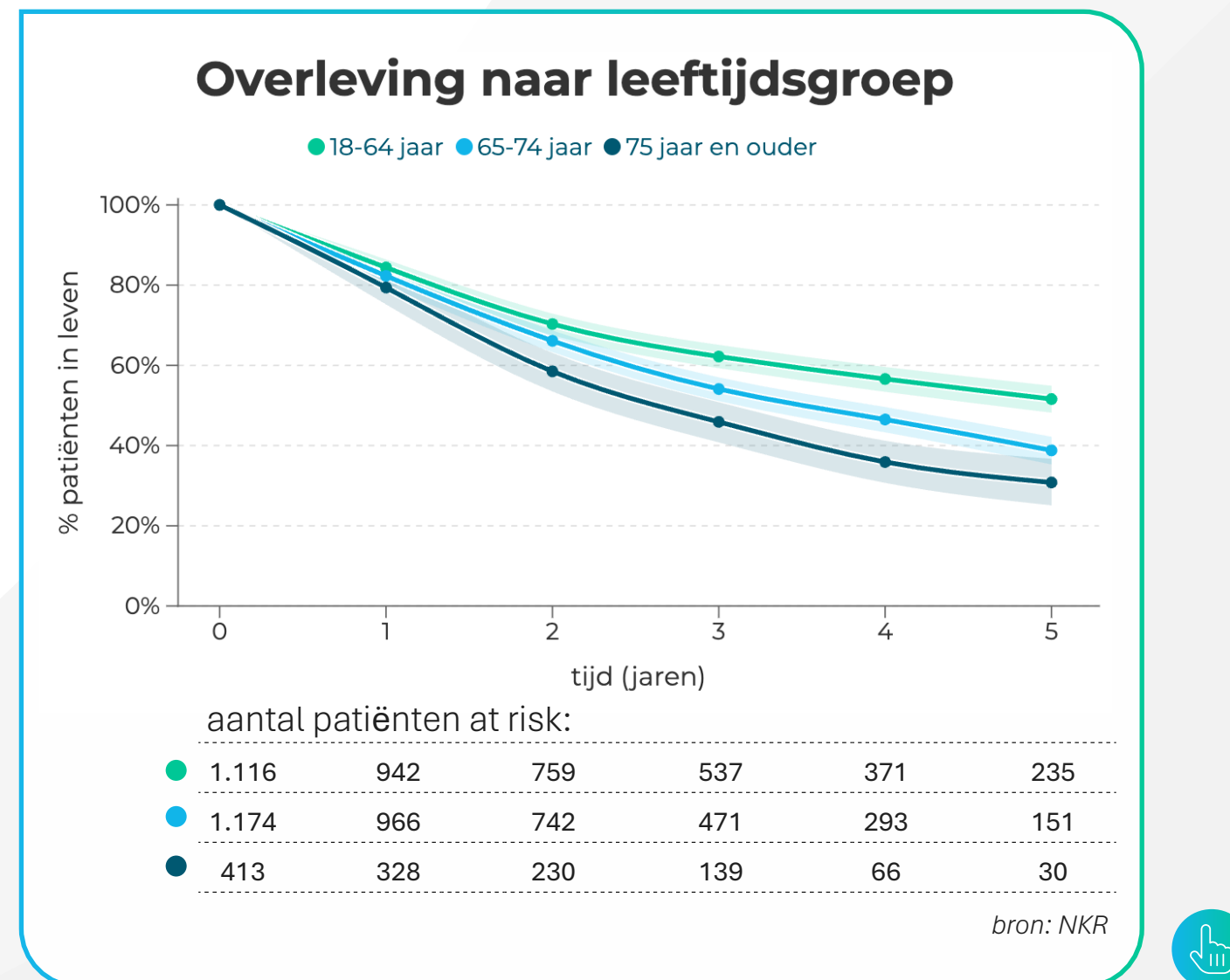
Overleving naar leeftijdsgroep

- Bij patiënten tussen 18 en 64 jaar is ongeveer de helft (51,6%) vijf jaar na de start met durvalumab nog in leven.
- Bij patiënten van 75 jaar en ouder is dat ongeveer één op de drie (30,8%).
- Over het algemeen hadden de jongere patiënten vaker een performance status van WHO 0 (53,4%) dan de oudere patiënten (39,7%). WHO 2 of hoger kwam in alle leeftijdsgroepen nauwelijks voor (2,6% - 4,1%).

figuur 1 Overleving vanaf start durvalumab bij stadium III NSCLC



figuur 2 Overleving naar leeftijdsgroep vanaf start durvalumab bij stadium III NSCLC



PACIFIC

In de gerandomiseerde fase III PACIFIC-trial is behandeling met durvalumab als consolidatie na concurrent chemo-radiotherapie (473 patiënten) vergeleken met een placebo bij patiënten met stadium III niet-kleincellige longkanker.¹¹ De 5-jaarsoverleving na durvalumab was 42,9% (bij behandeling met een placebo was dit 33,4%).¹² Van de patiënten die zijn behandeld met durvalumab voltooidde 49,0% de voorgeschreven behandeling van één jaar.

De patiëntengroep in deze trial verschilt van de totale populatie die in de praktijk met durvalumab behandeld wordt. Bijvoorbeeld wat betreft de WHO-performance status (in de praktijk een kleine groep met WHO ≥ 2) en eerdere chemo-radiotherapie (concurrent in de trial; in de praktijk ook soms sequentieel). Daarnaast was in de trial 45,2% van de patiënten met durvalumab ouder dan 65 jaar, ten opzichte van 58,7% in de praktijk.

In de gerandomiseerde fase III PACIFIC-5 studie werd de populatie uitgebreid naar durvalumab als consolidatietherapie bij zowel concurrent als sequentiële chemo-radiotherapie.¹³ Deze studie toonde een significante verbetering van de mediane overleving ten opzichte van de controlegroep. 5-jaarsoverlevingscijfers, gestratificeerd naar type chemo-radiotherapie, zijn hiervan (nog) niet bekend. In de niet-gerandomiseerde fase II studie PACIFIC-6 werden patiënten met durvalumab als consolidatietherapie bij sequentiële chemo-radiotherapie onderzocht.¹⁴ Deze studie liet zien dat durvalumab ook na sequentiële chemo-radiotherapie goed wordt verdragen. De 3-jaarsoverleving was 56,5%. Er zijn nog geen resultaten van een gerandomiseerde studie beschikbaar specifiek voor deze patiëntgroep.

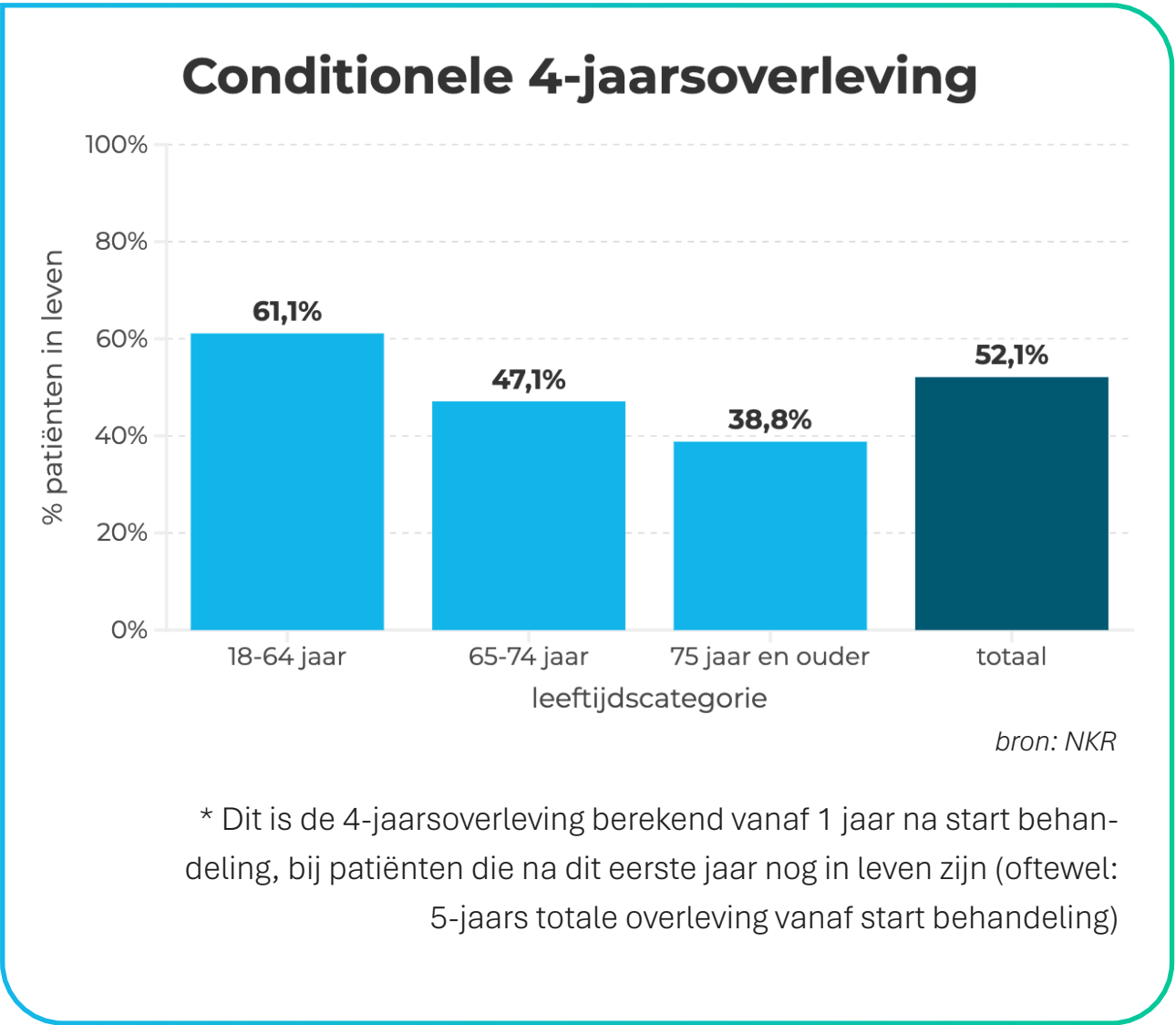
Conditionele overleving

- De geïndiceerde behandelduur is volgens de richtlijn 1 jaar. De conditionele 4-jaarsoverleving van patiënten die 1 jaar na de start van de behandeling nog in leven zijn is 52,1%.
- De conditionele 4-jaarsoverleving van patiënten die 1 jaar na start van de behandeling nog in leven zijn is 61,1% bij 18-64-jarigen en 38,8% bij 75-plussers.

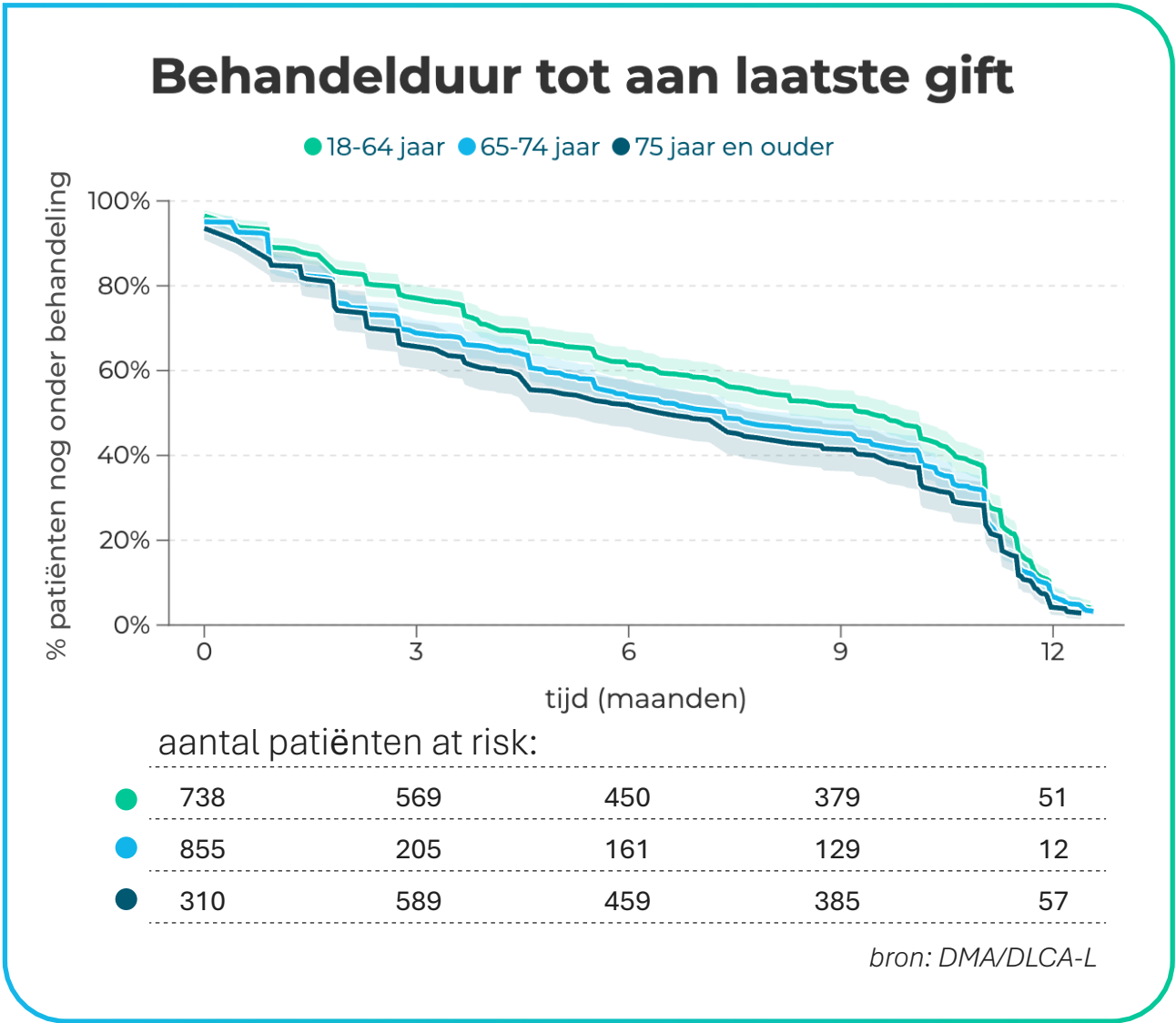
Behandelduur

De standaard behandelduur met durvalumab zoals beschreven in de richtlijn is één jaar. In de praktijk is te zien dat de meeste patiënten eerder zijn gestopt, bijvoorbeeld door toxiciteit, progressie of overlijden, waarbij de jongere patiënten een iets langere behandelduur hebben dan de oudere patiënten. Na een half jaar is van alle patiënten die met durvalumab zijn gestart in de leeftijdsgroep 18-64 jaar nog 61,4% onder behandeling, 53,9% van de 65-74-jarigen en 52,0% van de 75-plussers. De resultaten laten zien dat een minderheid van de patiënten rond 11 maanden een laatste gift durvalumab krijgt in alle leeftijdsgroepen (37,7% in de groep 18-64 jaar en 28,2% van de 75-plussers), wat wijst op een behandelduur die in de buurt komt van de geïndiceerde 12 maanden.

figuur 3 Conditionele 4-jaarsoverleving* van patiënten met stadium III NSCLC behandeld met durvalumab



figuur 4 Behandelduur vanaf start durvalumab bij stadium III NSCLC



2.2 Pembrolizumab monotherapie bij stadium IV niet-kleincellige longkanker

(diagnosejaren 2017 t/m 2023)



Patiëntkenmerken

Patiënten met niet-curatief te behandelen niet-kleincellige longkanker zonder moleculaire afwijkingen waarvoor doelgerichte therapie beschikbaar is en die een PD-L1 score hebben van $\geq 50\%$ en voldoende fit zijn, komen sinds 2017 in aanmerking voor een eerstelijnsbehandeling met pembrolizumab monotherapie. In de periode 2017 t/m 2023 zijn in Nederland 35.172 patiënten gediagnosticeerd met uitgezaaide niet-kleincellige longkanker. Hiervan werden 3.818 patiënten behandeld met pembrolizumab monotherapie.

Van de patiënten die in de praktijk werden behandeld met pembrolizumab monotherapie had slechts 1,9% een PD-L1 score van $< 50\%$. 13,4% van de patiënten had een WHO-performance status van 2 of hoger. De performance status kan zowel kankergerelateerd zijn als ook worden veroorzaakt door comorbiditeiten; hiertussen wordt in de registratie geen onderscheid gemaakt.

Over de jaren heen zien we een toename van het aandeel oudere patiënten dat behandeld wordt met pembrolizumab monotherapie. In 2017 was 19,6% van de behandelde patiënten 75 jaar of ouder, in 2023 was dit 31,6%. De incidentie van uitgezaaide NSCLC bij diagnose laat in deze periode een toename van slechts 3,5 procentpunt zien van het aandeel 75-plussers.

tabel 1 Kenmerken van patiënten met stadium IV NSCLC behandeld met pembrolizumab monotherapie

	aantal	(%)
totaal	3.818	100%
leeftijdsgroep		
18-64	1.334	34,9%
65-74	1.558	40,8%
75+	926	24,3%
WHO performance status		
0	1.179	30,9%
1	1.641	43,0%
≥ 2	511	13,4%
onbekend	487	12,8%
stadium		
IV-M1a	833	21,8%
IV-M1b	695	18,2%
IV-M1c	2.290	60,0%
levermetastasen		
nee	3.270	85,6%
ja	548	14,4%
metastasen in het centraal zenuwstelsel		
nee	3.033	79,4%
ja	785	20,6%
PD-L1		
0%	18	0,5%
1-49%	55	1,4%
50-89%	2.449	64,1%
90-100%	1.174	30,7%
onbekend	123	3,2%

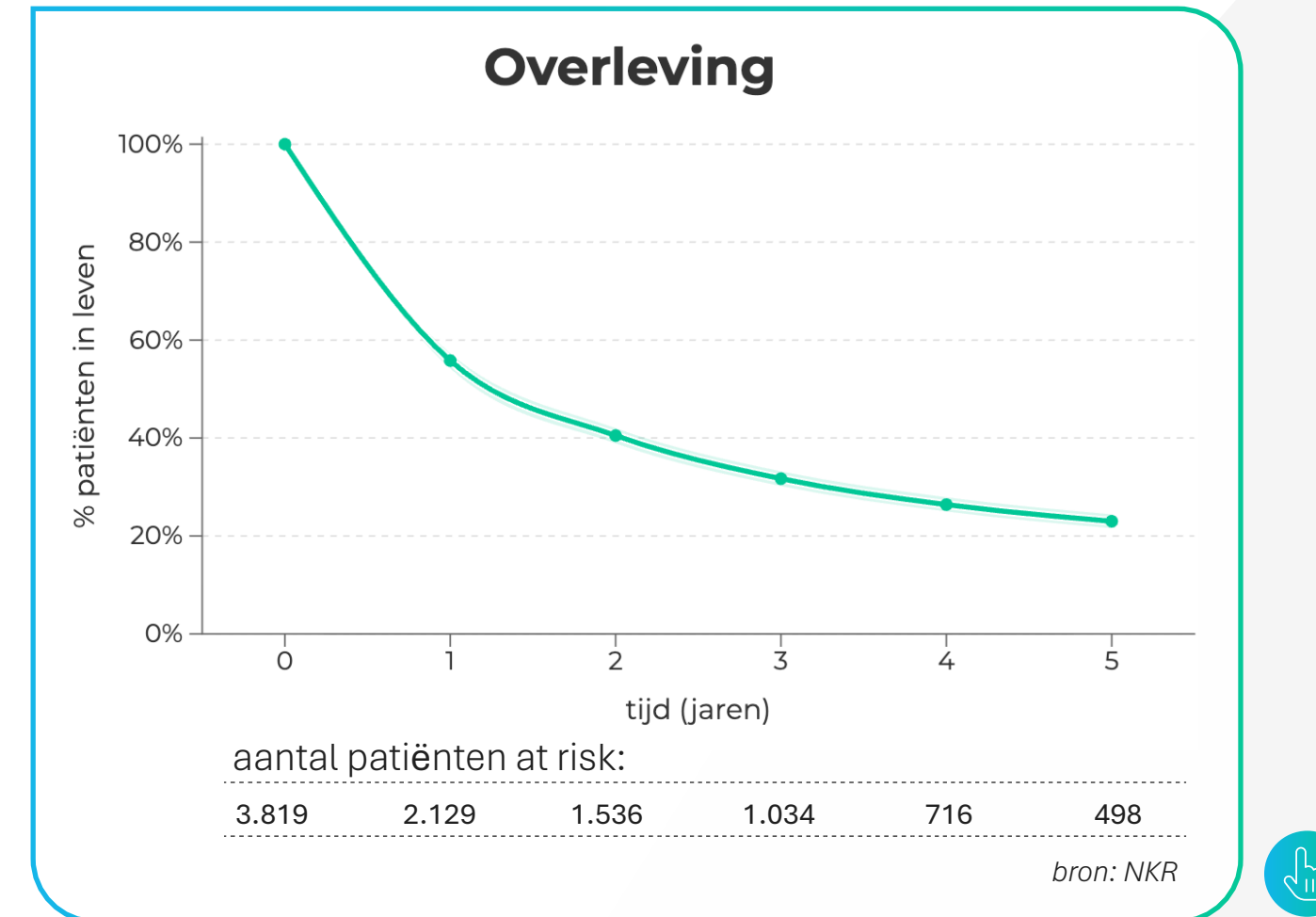
Overleving

- Twee jaar na de start van deze behandeling was nog 40,5% van de patiënten in leven.
- Vijf jaar na start van de behandeling was dit 23,0%.
- De mediane follow-up van de leeftijdsgroepen samen is 65,1 maanden.

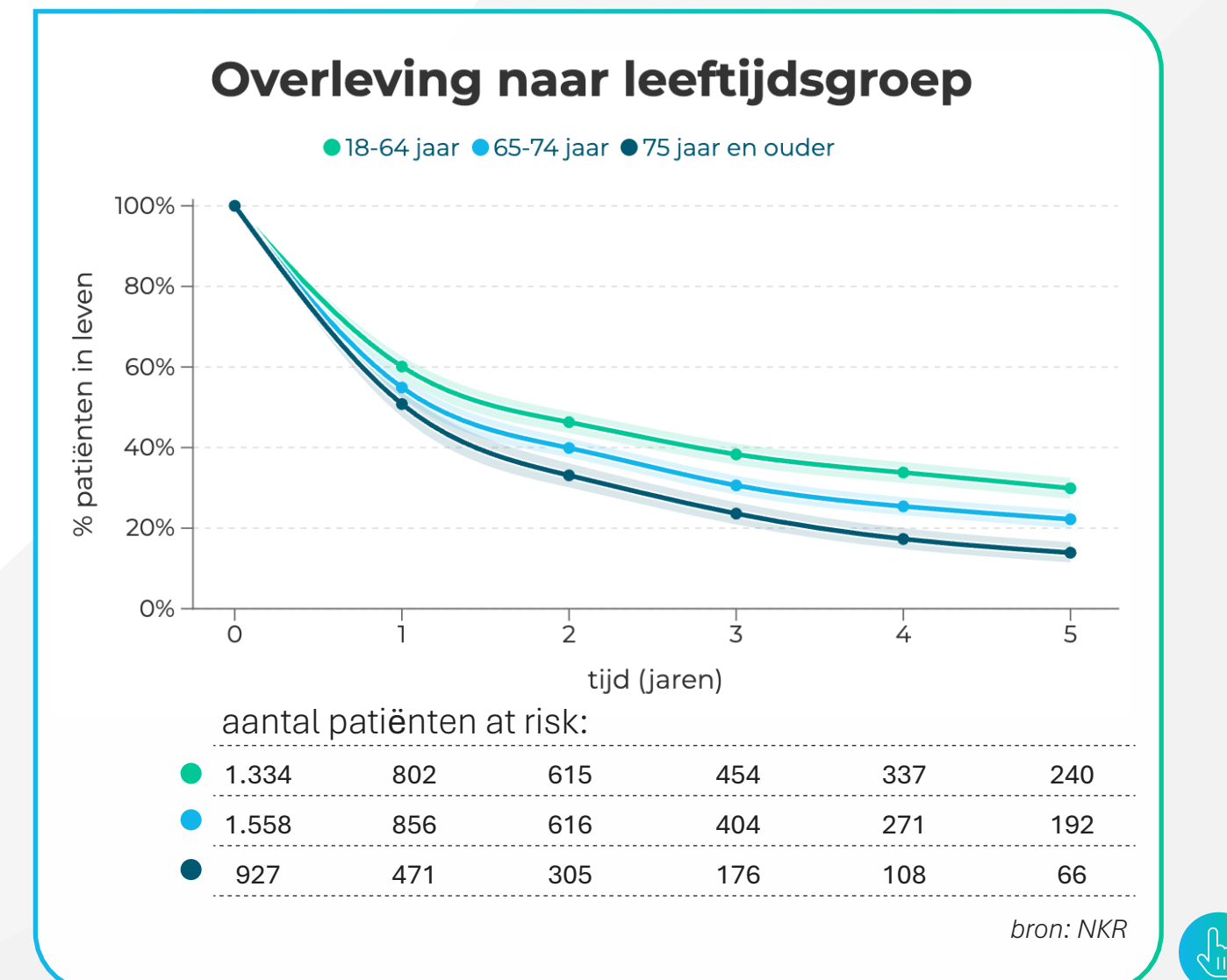
Overleving naar leeftijdsgroep

- Bij patiënten van 18-64 jaar leeft nog bijna een derde (29,9%) vijf jaar na de start van de behandeling.
- Bij 75-plussers is dit 13,9%.
- Met name bij patiënten tussen 18 en 64 jaar lijkt het verschil in overleving vrij groot tussen patiënten met een WHO-performance status van 0 of 1 en een WHO van 2. De 5-jaarsoverleving bij deze groepen is respectievelijk 32,0% (1.034 patiënten) en 21,4% (122 patiënten).
- Bij 75-plussers lijkt er weinig verschil te zijn in de 5-jaarsoverleving tussen patiënten met WHO 0 of 1 (15,6%; 647 patiënten) en patiënten met WHO 2 (13,8%; 132 patiënten).

figuur 1 Overleving vanaf start pembrolizumab monotherapie bij stadium IV NSCLC



figuur 2 Overleving naar leeftijdsgroep vanaf start pembrolizumab monotherapie bij stadium IV NSCLC



Keynote-024 en Keynote-042

In de fase III trials Keynote-024 (gericht op gemetastaseerde ziekte met een PD-L1 $\geq 50\%$)¹⁵ en Keynote-042 (gericht op lokaal gevorderde of gemetastaseerde ziekte met een PD-L1 $\geq 1\%$)¹⁶ is pembrolizumab monotherapie als eerstelijnsbehandeling voor niet-kleincellige longkanker vergeleken met chemotherapie. In de Keynote-024 trial was in de groep met pembrolizumab (154 patiënten) de overleving na 5 jaar 31,9% (na chemotherapie was dit 16,3%).¹⁷ Van de patiënten die zijn behandeld met pembrolizumab voltooide 25,3% de voorgeschreven behandeling van ongeveer twee jaar. De Keynote-042 trial (637 patiënten met pembrolizumab, waarvan 299 met een PD-L1 $\geq 50\%$) rapporteerde een 5-jaarsoverleving van 21,9% in de groep met PD-L1 $\geq 50\%$ (dit was 9,8% in de groep met chemotherapie).¹⁸ Van deze groep met PD-L1 $\geq 50\%$ rondde 22,1% de volledige behandeling met pembrolizumab van ongeveer twee jaar af.

In deze trials hadden alle patiënten (op één na) een WHO-performance status van 0 of 1, terwijl in de praktijk ook een klein deel van de behandelde patiënten WHO ≥ 2 heeft (15,3%). Ook hadden patiënten in de trial minder vaak hersenmetastasen (11,7% in de Keynote-024 trial en 6,4% in de Keynote-042 trial (PD-L1 $\geq 50\%$), ten opzichte van 20,6% in de praktijk). Daarnaast had van de patiënten met een PD-L1 $\geq 50\%$ in de Keynote-042 trial 43,6% een leeftijd van 65+, terwijl dit in de praktijk 65,1% was.

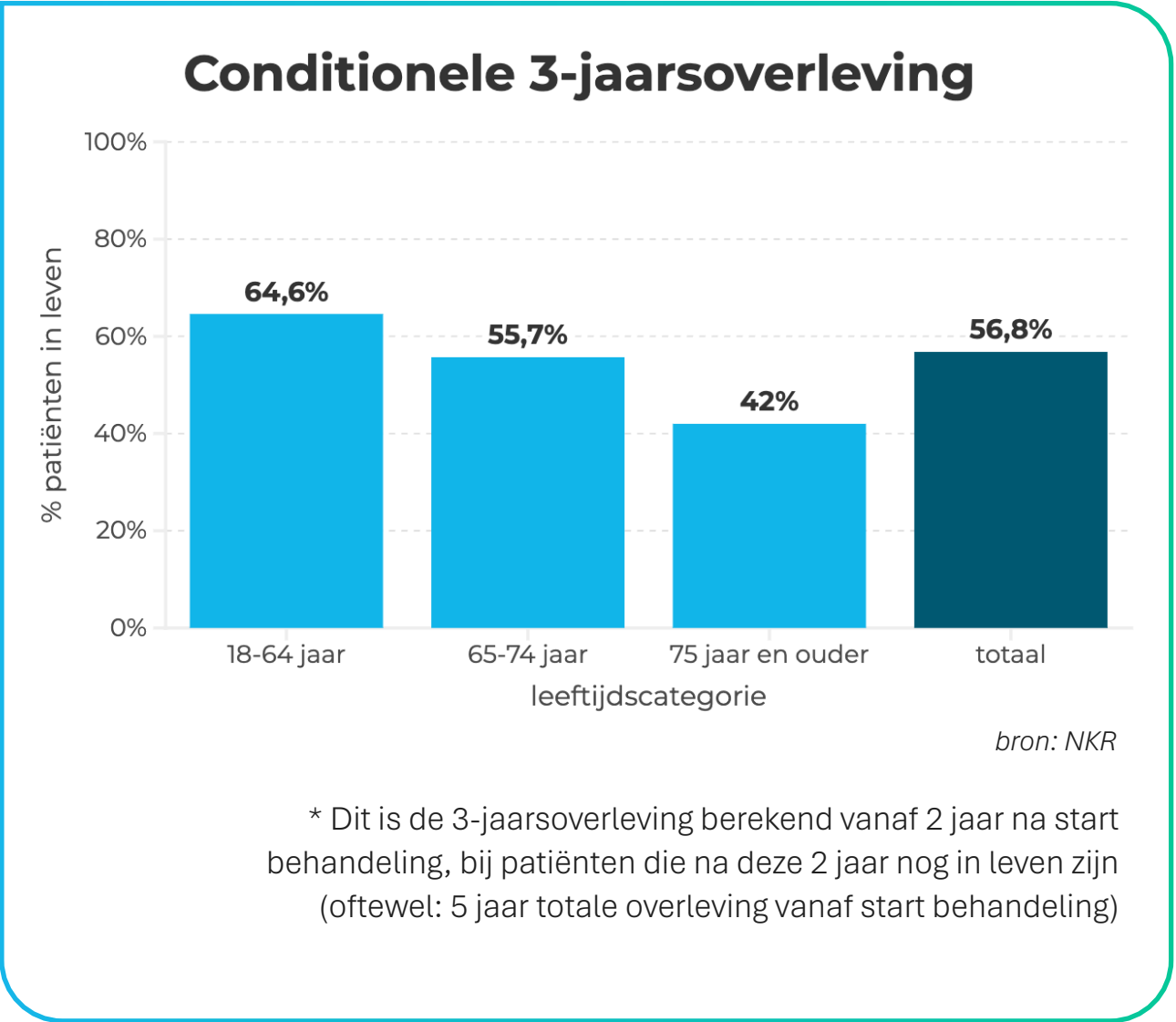
Conditionele overleving

- De geïndiceerde behandelduur is volgens de richtlijn twee jaar. De conditionele 3-jaarsoverleving van patiënten die twee jaar na start van de behandeling nog in leven zijn is 56,8%.
- De conditionele 3-jaarsoverleving van patiënten die twee jaar na start van de behandeling nog in leven zijn is 64,6% bij 18–64-jarigen en 42,0% bij 75-plussers.

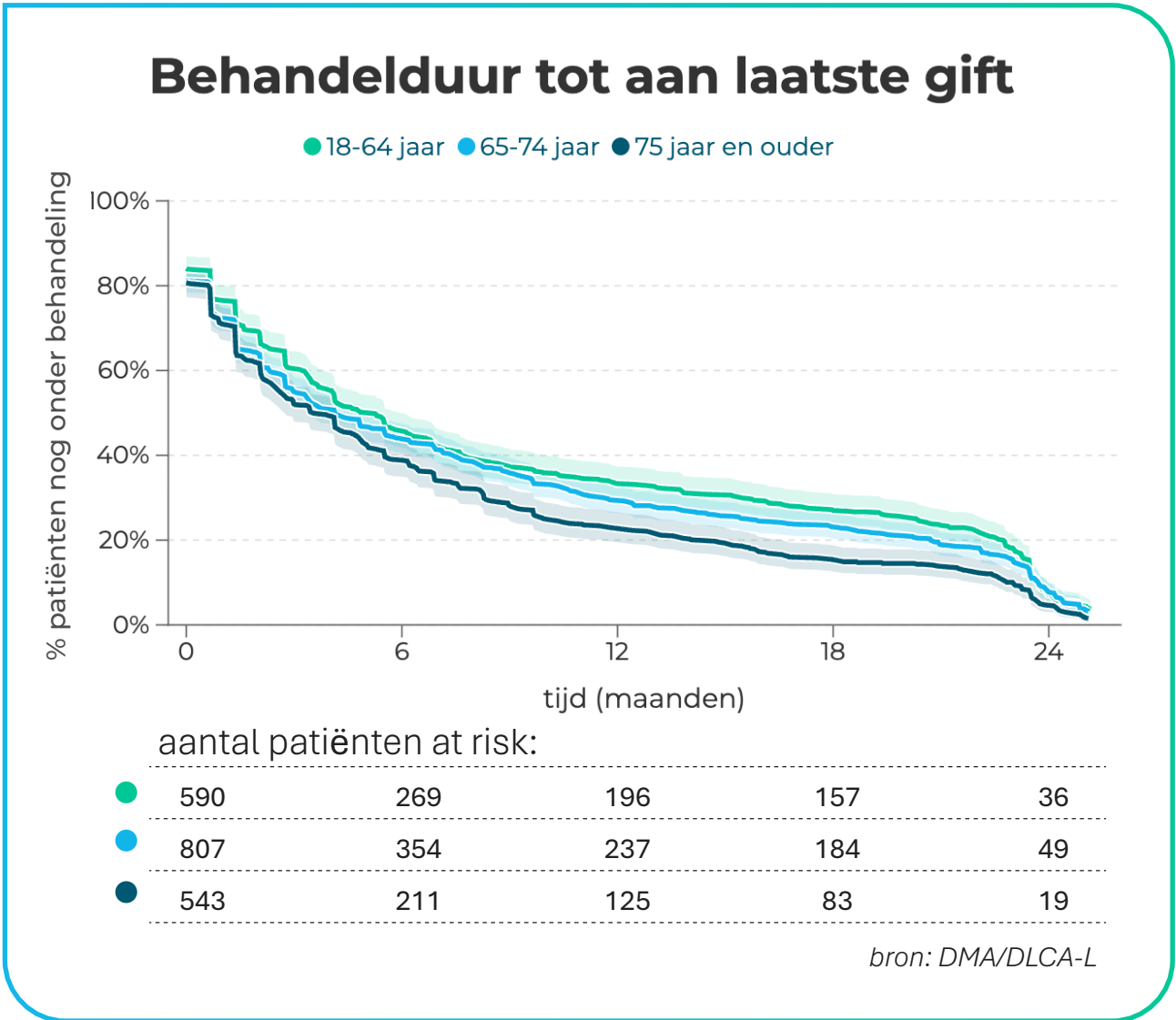
Behandelduur

Hoewel de verschillen beperkt zijn, laat deze analyse van de behandelduur van alle patiënten die met pembrolizumab monotherapie zijn gestart, zien dat jongere patiënten een iets langere mediane behandelduur hebben dan oudere patiënten. De standaard behandelduur met pembrolizumab bedraagt volgens de registratiestudie, en in navolging daarvan ook in de richtlijn, twee jaar (mits het middel goed verdragen wordt en er geen progressie is). Na één jaar is nog 23,0% van de patiënten van 75 jaar en ouder onder behandeling met pembrolizumab, tegenover 29,5% in de leeftijdsgroep 65–74 jaar en 33,3% van de patiënten jonger dan 65 jaar. Dit wijst op een geleidelijke afname van behandelcontinuïteit met toenemende leeftijd. Het vroegtijdig beëindigen van de behandeling is mogelijk een gevolg van therapie-gerelateerde toxiciteit, of kan komen doordat een patiënt eerder dan de geïndiceerde behandelduur is overleden.

figuur 3 Conditionele 3-jaarsoverleving* van patiënten met stadium IV NSCLC behandeld met pembrolizumab monotherapie



figuur 4 Behandelduur vanaf start pembrolizumab monotherapie bij stadium IV NSCLC



2.3 Pembrolizumab in combinatie met chemotherapie bij stadium IV niet-kleincellige longkanker

(diagnosejaren 2018 t/m 2023)



Patiëntkenmerken

Patiënten met niet-curatief te behandelen niet-kleincellige longkanker zonder moleculaire afwijkingen die met doelgerichte therapie kunnen worden behandeld en die voldoende fit zijn, komen sinds 2018 in aanmerking voor een eerstelijnsbehandeling met pembrolizumab in combinatie met chemotherapie. In de periode 2018-2023 zijn er in Nederland 30.408 patiënten gediagnosticeerd met uitgezaaide niet-kleincellige longkanker. Hiervan werden 7.030 patiënten behandeld met pembrolizumab in combinatie met chemotherapie in de eerste behandellijn.

Over het algemeen worden patiënten met een PD-L1 score van $\geq 50\%$ behandeld met pembrolizumab monotherapie, bij een PD-L1 score van $< 50\%$ heeft pembrolizumab in combinatie met chemotherapie de voorkeur. In de Keynote-189- en Keynote-407 trials, de registratiestudies van pembrolizumab met chemotherapie, had respectievelijk 32,2% en 26,3% van de patiënten een PD-L1 score van $\geq 50\%$. In de praktijk had 14,8% van de met pembrolizumab en chemotherapie behandelde patiënten een PD-L1 score van $\geq 50\%$.

Een combinatiebehandeling van pembrolizumab met chemotherapie kan veel bijwerkingen geven. Daarom worden voornamelijk relatief fitte patiënten geselecteerd voor behandeling. Patiënten met een performance status van WHO 2 of hoger waren geen onderdeel van de klinische studies, en voor hen wordt immuuntherapie in eerste instantie niet aangeraden volgens de Nederlandse richtlijn. In de praktijk heeft 7,6% van de behandelde patiënten een performance status van WHO 2, en 1,1% een performance status van WHO 3 of 4.

Het percentage behandelde patiënten van 75 jaar en ouder neemt toe naarmate de behandeling met pembrolizumab en chemotherapie langer beschikbaar is. In 2018 was 12,0% van de behandelde patiënten 75 jaar of ouder, in 2023 was dit 19,3%. Deze stijging van 7,3 procentpunt in het aandeel 75-plussers dat wordt behandeld is groter dan de stijging van het aandeel 75-plussers onder alle patiënten met uitgezaaide longkanker bij diagnose, dat in deze periode met 3,5 procentpunt toenam.

tabel 1 Kenmerken van patiënten met stadium IV NSCLC behandeld met pembrolizumab en chemotherapie

	aantal	(%)
totaal	7.030	100%
leeftijdsgroep		
18-64	3.032	43,1%
65-74	2.839	40,4%
75+	1.159	16,5%
WHO performance status		
0	2.393	34,0%
1	3.054	43,4%
≥ 2	615	8,7%
onbekend	968	13,8%
morfologie		
plaveiselcelcarcinoom	1.058	15,0%
overig	5.972	85,0%
stadium		
IV-M1a	1.572	22,4%
IV-M1b	1.082	15,4%
IV-M1c	4.372	62,2%
levermetastasen		
nee	5.851	83,2%
ja	1.179	16,8%
metastasen in het centraal zenuwstelsel		
nee	5.683	80,8%
ja	1.347	19,2%
PD-L1		
0%	3.194	45,4%
1-49%	2.307	32,8%
50-89%	692	9,8%
90-100%	347	4,9%
onbekend	490	7,0%

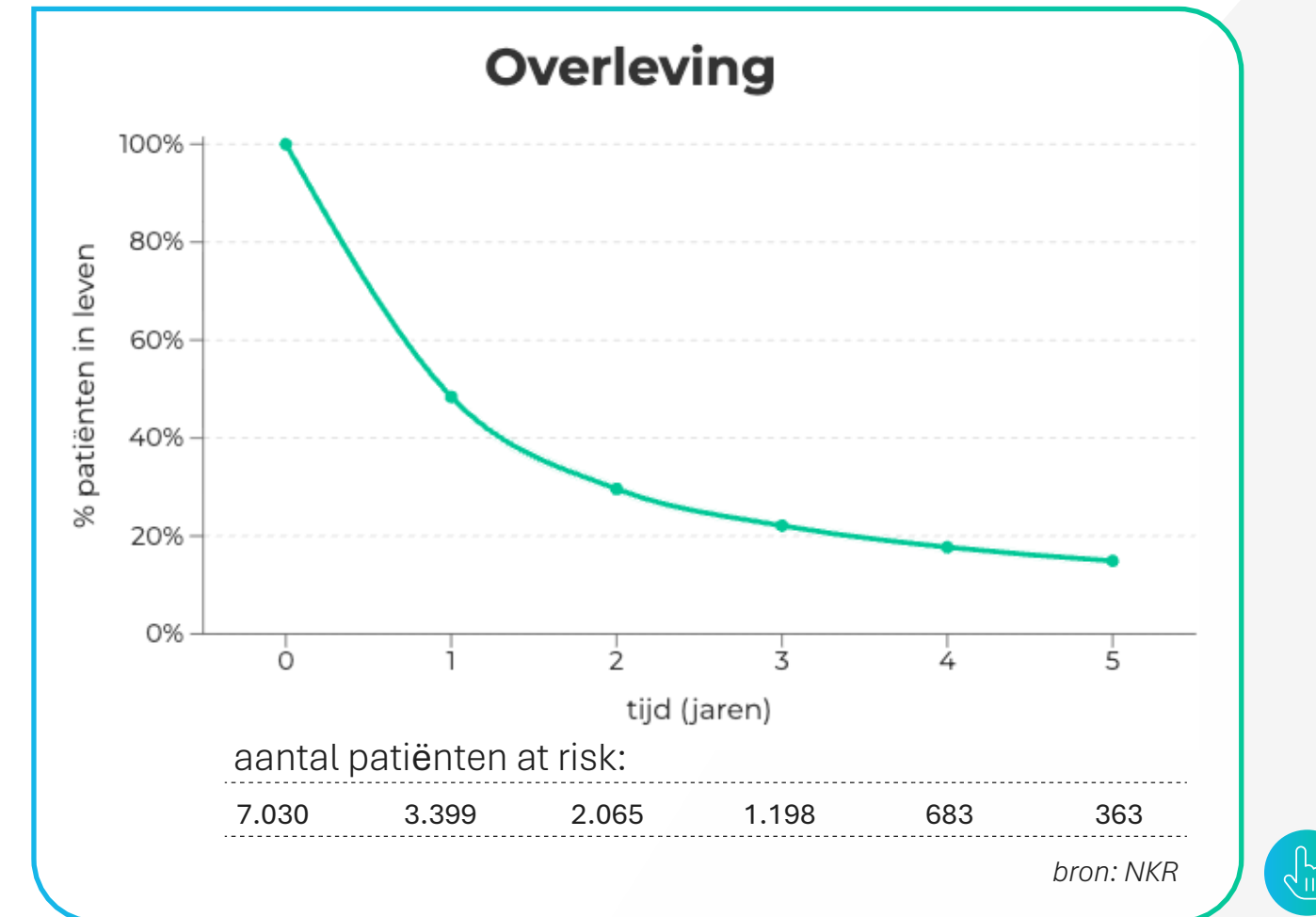
Overleving

- Twee jaar na start van deze behandeling is nog 29,6% van de patiënten in leven.
- Vijf jaar na start van de behandeling is dit 14,9%.
- De mediane follow-up van alle leeftijdsgroepen samen is 50,7 maanden.
- Een PD-L1 score van $\geq 50\%$ kwam iets vaker voor bij jongere patiënten: 17,1% van de 18-64-jarigen had een PD-L1-score van $\geq 50\%$, tegenover 10,7% van de 75-plussers. Bij 75-plussers daarentegen komt een PD-L1 score van 0% iets vaker voor (49,2% versus 43,7% bij 18-64-jarigen).
- Aangezien immuuntherapie minder effectief is bij lagere PD-L1-expressie, kunnen verschillen in de verhoudingen van PD-L1 scores per leeftijdsgroep, naast de van nature kortere levensverwachting bij oudere patiënten, bijdragen aan de kortere overleving in de oudere patiëntgroep.

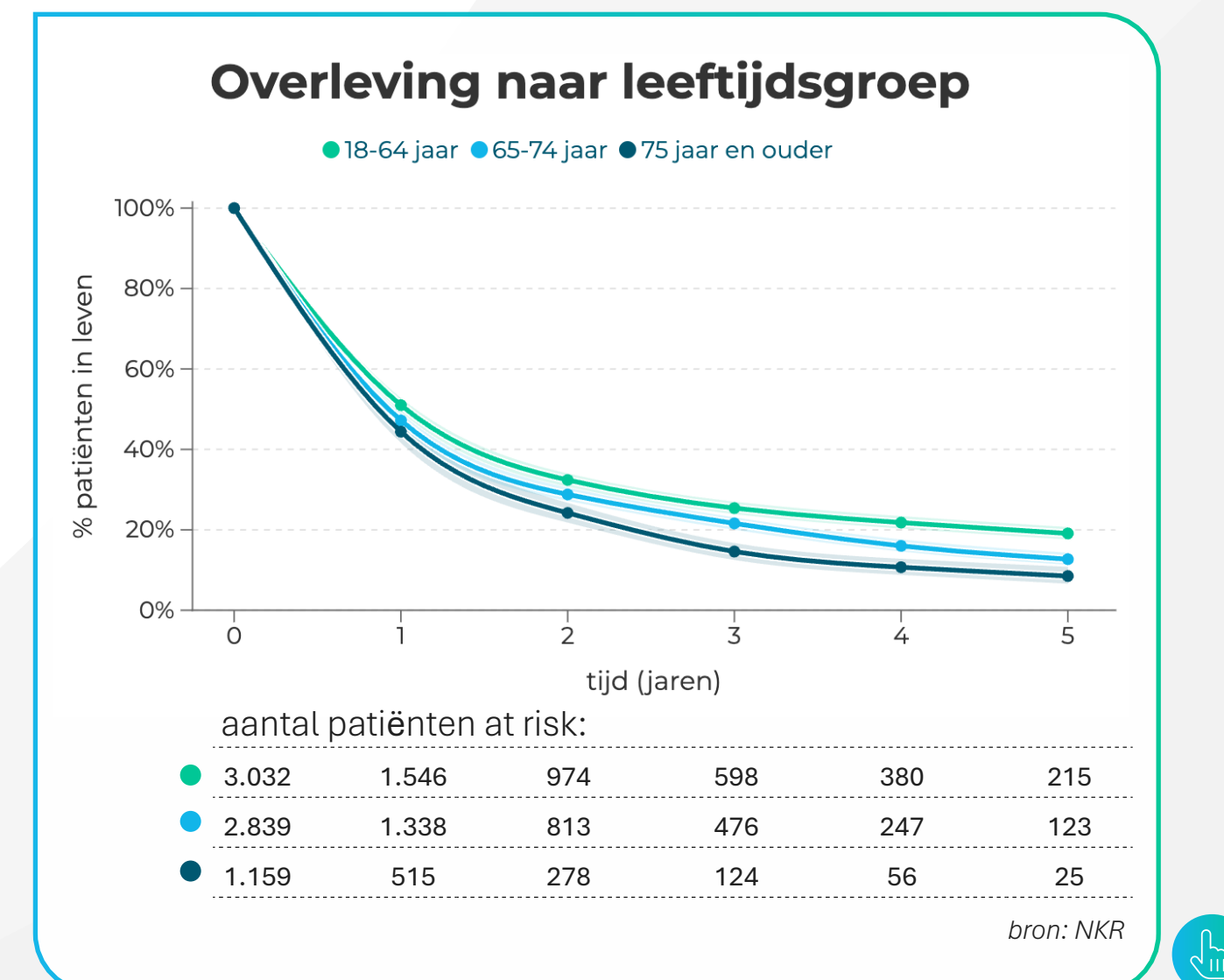
Overleving naar leeftijdsgroep

- Bij patiënten tussen de 18 en 64 jaar is 19,1% vijf jaar na de start van de behandeling nog in leven.
- Bij patiënten van 75 jaar of ouder is dit 8,5%.

figuur 1 Overleving vanaf start pembrolizumab en chemotherapie bij stadium IV NSCLC



figuur 2 Overleving naar leeftijdsgroep vanaf start pembrolizumab en chemotherapie bij stadium IV NSCLC



Keynote-189 en Keynote-407

De fase III trials Keynote-189 en Keynote-407 onderzochten pembrolizumab in combinatie met chemotherapie als initiële behandeling voor gemetastaseerde niet-kleincellige longkanker ten opzichte van een placebo met chemotherapie.^{19,20} Keynote-189 was gericht op patiënten met niet-plaveiselcel longkanker en Keynote-407 op patiënten met plaveiselcel longkanker. De Keynote-189 trial (waarin 410 patiënten behandeld werden met de pembrolizumab combinatietherapie) rapporteerde een 5-jaarsoverleving van 19,4% (na de placebo combinatietherapie was dit 11,3%).²¹ Van de patiënten behandeld met pembrolizumab voltooide 13,9% de voorgeschreven behandeling van ongeveer 2 jaar. In de Keynote-407 trial (278 patiënten met de pembrolizumab combinatiebehandeling) was de 5-jaarsoverleving 18,4% (ten opzichte van 9,7% in de controle-groep).²² Hierbij rondde 19,8% van de patiënten met pembrolizumab de volledige behandeling af.

In deze trials hadden vrijwel alle behandelde patiënten een WHO-performance status van 0 of 1, terwijl in de praktijk bij een klein deel ook WHO van ≥ 2 voorkomt. Het aandeel patiënten met hersenmetastasen in de Keynote-407 (7,2%) was kleiner dan in de Keynote-189 (17,8%) en de praktijk (19,2%). Het aandeel patiënten van 65+ jaar was vergelijkbaar tussen de trials en de praktijk (respectievelijk 52,0% en 54,3% in beide trials, ten opzichte van 56,9% in de praktijk). Ten slotte hadden respectievelijk 32,2% en 26,3% van de patiënten in deze trials een PD-L1 score van $\geq 50\%$; in de praktijk was dit 14,7%.

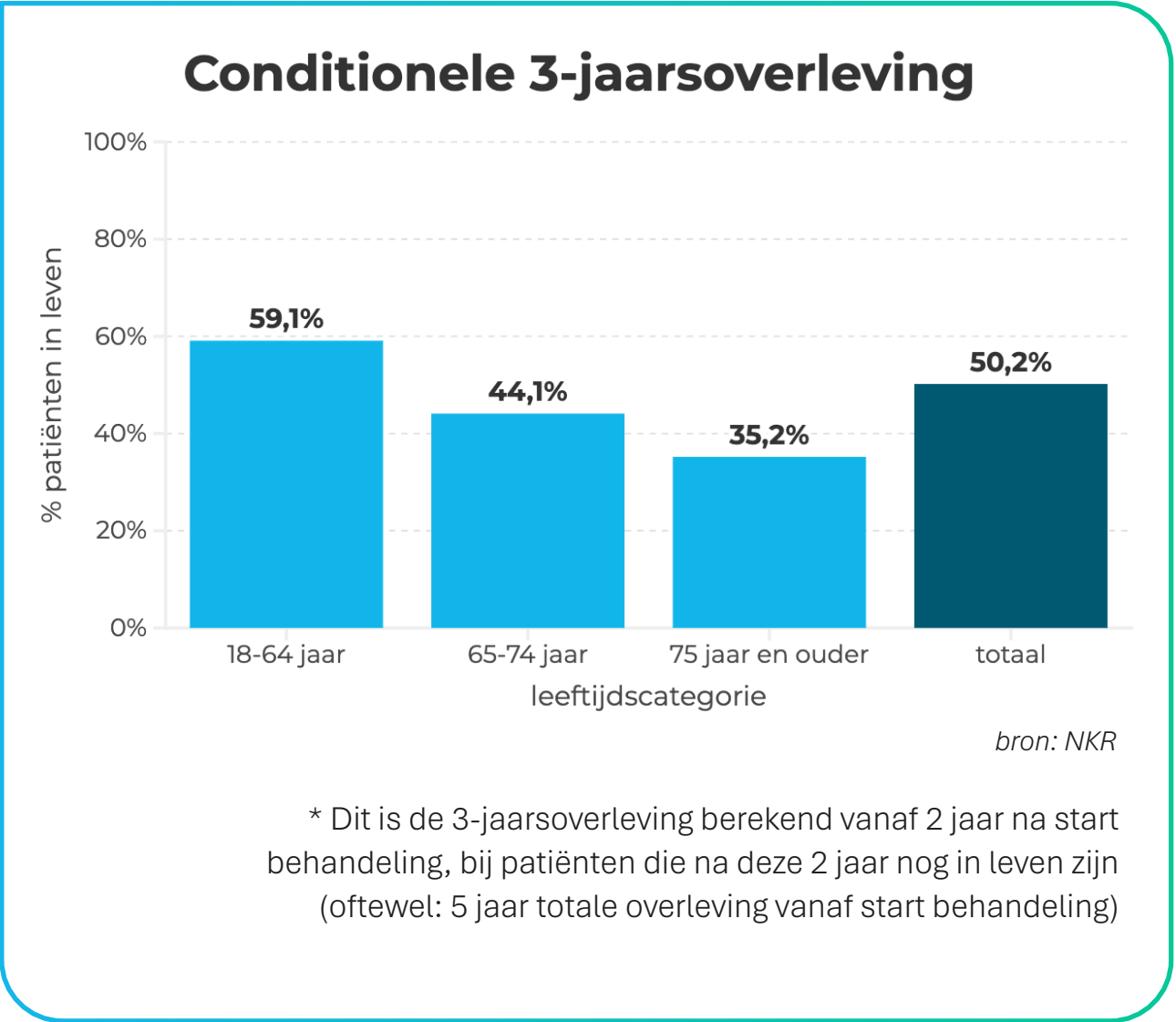
Conditionele overleving

- De geïndiceerde behandelduur is volgens de richtlijn twee jaar. De conditionele 3-jaarsoverleving van patiënten die twee jaar na de start van de behandeling nog leven, is ongeveer de helft (50,2%).
- De conditionele 3-jaarsoverleving van patiënten die twee jaar na start van de behandeling nog in leven zijn, is in de leeftijdsgroep 18-64 jaar nog 59,1%. Voor patiënten van 75 jaar of ouder is dit 35,2%.

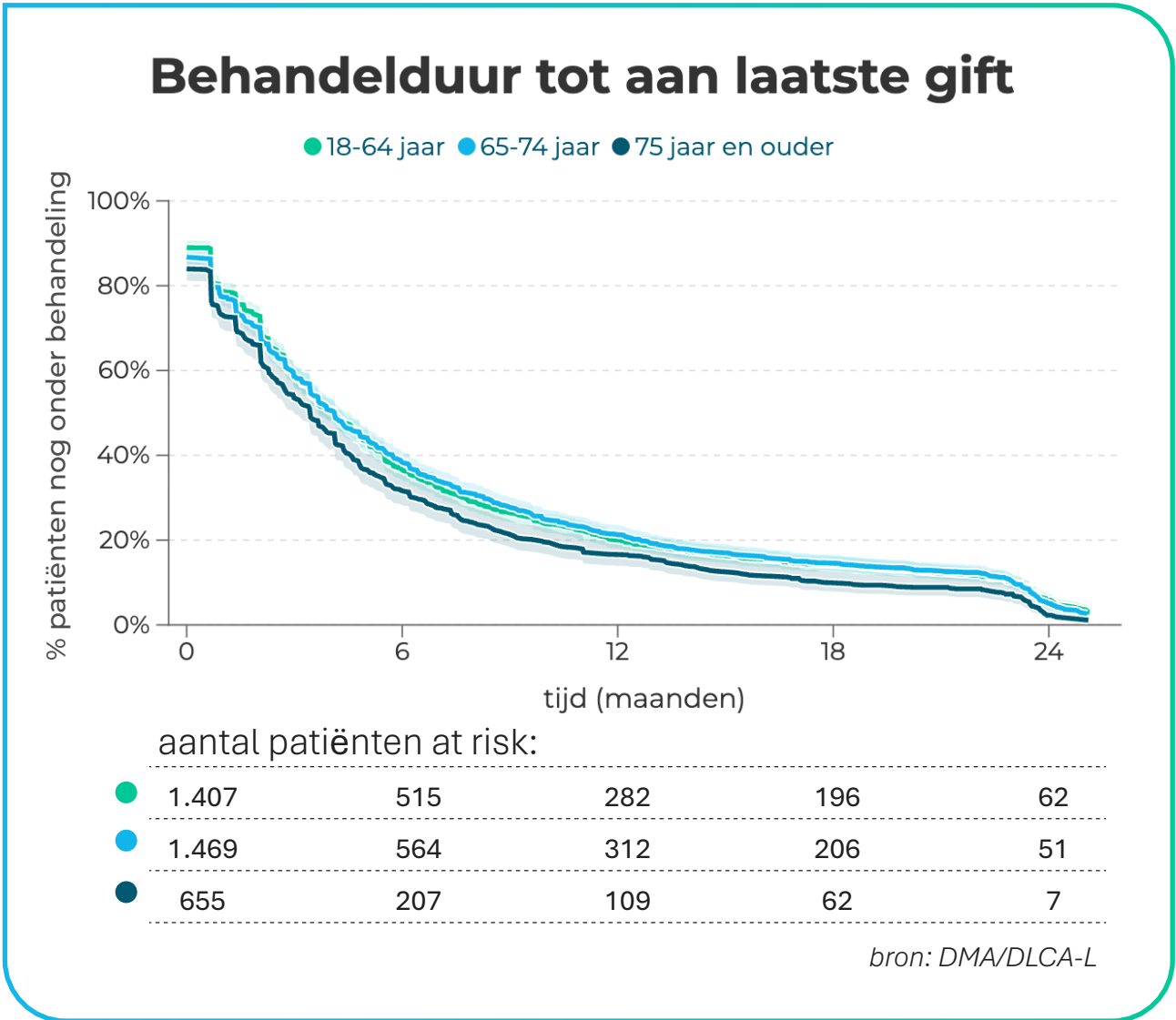
Behandelduur

De geregistreerde standaard behandelduur met pembrolizumab met chemotherapie is twee jaar (mits de patiënt de behandeling volhoudt en er geen progressie is). Na één jaar zijn van alle patiënten die met deze behandeling zijn gestart, bij respectievelijk de 18-64-jarigen, 65-74-jarigen en 75-plussers nog 20,0%, 21,3% en 16,7% onder behandeling. In tegenstelling tot de behandelduur bij pembrolizumab monotherapie is de behandelduur voor verschillende leeftijdsgroepen bij pembrolizumab met chemotherapie meer vergelijkbaar tussen de leeftijdsgroepen. Over het algemeen stoppen patiënten die pembrolizumab in combinatie met chemotherapie krijgen eerder dan patiënten die pembrolizumab als monotherapie ontvangen. Dit kan, naast meer toxiciteit door de combinatiebehandeling, mogelijk worden verklaard doordat immuuntherapie minder effectief is bij een PD-L1-score van <50%, waardoor ziekteprogressie vaker en eerder optreedt en de therapie eerder wordt beëindigd.

figuur 3 Conditionele 3-jaarsoverleving* van patiënten met stadium IV NSCLC behandeld met pembrolizumab en chemotherapie



figuur 4 Behandelduur vanaf start pembrolizumab en chemotherapie bij stadium IV NSCLC



2.4 Adjuvante inzet van anti-PD1 remmers bij stadium III melanoom

(diagnosejaren 2019 t/m 2023)



Patiëntkenmerken

Patiënten met een stadium III (IIIA met een schildwachtkliermetastase > 1mm) of IV melanoom die ziektevrij zijn na een complete resectie komen sinds 2019 in aanmerking voor adjuvante immuuntherapie met pembrolizumab of nivolumab monotherapie. In de periode 2019 t/m 2023 zijn er in Nederland 2.374 patiënten met stadium III melanoom adjuvant behandeld met pembrolizumab of nivolumab monotherapie.

Van de patiënten die in Nederland met adjuvante immuuntherapie zijn behandeld, was 18,2% van de patiënten 75 jaar of ouder. Van het totaal aantal patiënten had 94,8% een WHO-performance status van 0 of 1, en 29,1% had geen comorbiditeiten. Bij oudere, minder fitte patiënten wordt er vaker voor gekozen om af te zien van een adjuvante behandeling.

tabel 1 Kenmerken van patiënten met stadium III melanoom, adjuvant behandeld met anti-PD1 remmers

	aantal	(%)
totaal	2.374	100%
leeftijdsgroep		
18-64	1.231	51,9%
65-74	712	30,0%
75+	431	18,2%
WHO performance status		
0	1.737	73,2%
1	513	21,6%
≥2	31	1,3%
onbekend	93	3,9%
type systemische therapie		
nivolumab	1.590	67,0%
pembrolizumab	784	33,0%
stadium		
IIIA	153	6,4%
IIIB	753	31,7%
IIIC	772	32,5%
IIID	38	1,6%
onbekend	658	27,7%
aantal comorbiditeiten		
0	691	29,1%
1	612	25,8%
2	444	18,7%
3	299	12,6%
4	170	7,2%
≥5	158	6,7%
onbekend	0	0%
systemische therapie in latere lijn		
ja	901	38,0%
nee	1.473	62,0%



Keynote-054 en Checkmate-238

In de fase III trials Keynote-054 en Checkmate-238 is de adjuvante inzet van respectievelijk pembrolizumab en nivolumab na volledige resectie onderzocht.^{23,24} Keynote-054 vergeleek hierbij pembrolizumab (514 patiënten) met een placebo bij stadium III patiënten. Tot op heden zijn er nog geen data gepubliceerd over de overleving. Wel was de recidievrije overleving na 5 jaar langer bij pembrolizumab (55,4%) dan bij placebo (38,3%).²⁵ In de groep met pembrolizumab maakte 57,8% de volledige behandeling af van 1 jaar.

In Checkmate-238 is bij patiënten met stadium IIIB, IIIC of IV een adjuvante behandeling met nivolumab (453 patiënten) vergeleken met ipilimumab. De 5-jaarsoverleving was 76% (ten opzichte van 72% bij ipilimumab) en de recidievrije overleving na 5 jaar was 50% (bij ipilimumab 39%).²⁶ Van de patiënten die startten met nivolumab voltooide 60,8% de volledige behandeling van 1 jaar.

In deze trials hadden alle patiënten een WHO-performance status van 0 of 1; in de praktijk had een klein aantal patiënten een WHO van ≥ 2 . Verder waren er minder patiënten met een leeftijd van 65+ in de trials (24,3% in Keynote-054 en 26,5% in Checkmate-238) dan in de praktijk (48,2%).

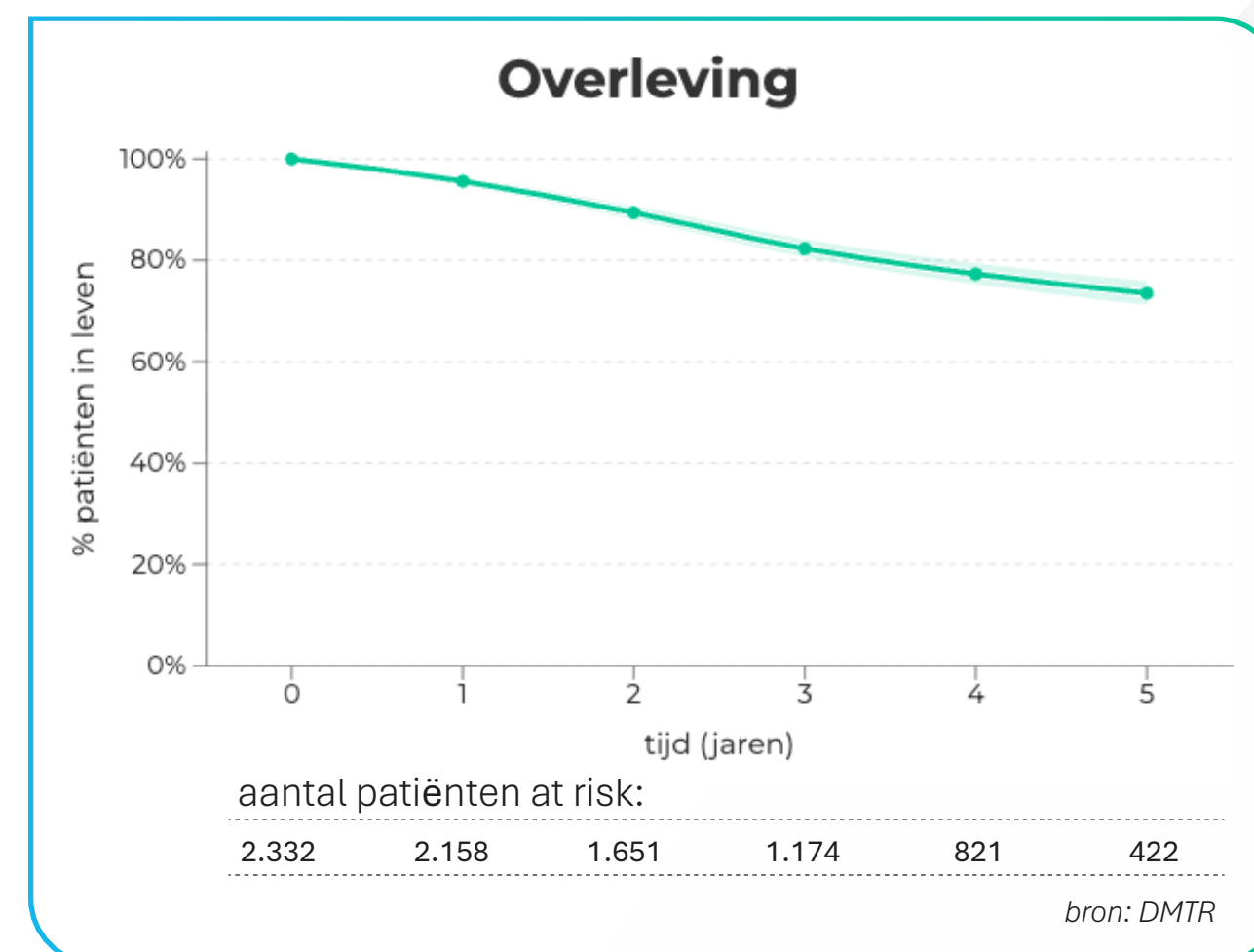
Overleving

- De overlevingskans bij deze patiënten is relatief hoog. Een jaar na de start van de behandeling is nog 95,6% van de patiënten in leven.
- Vijf jaar na de start van de behandeling is dit nog 73,5%.
- De mediane follow-up van alle patiënten is 45,3 maanden.

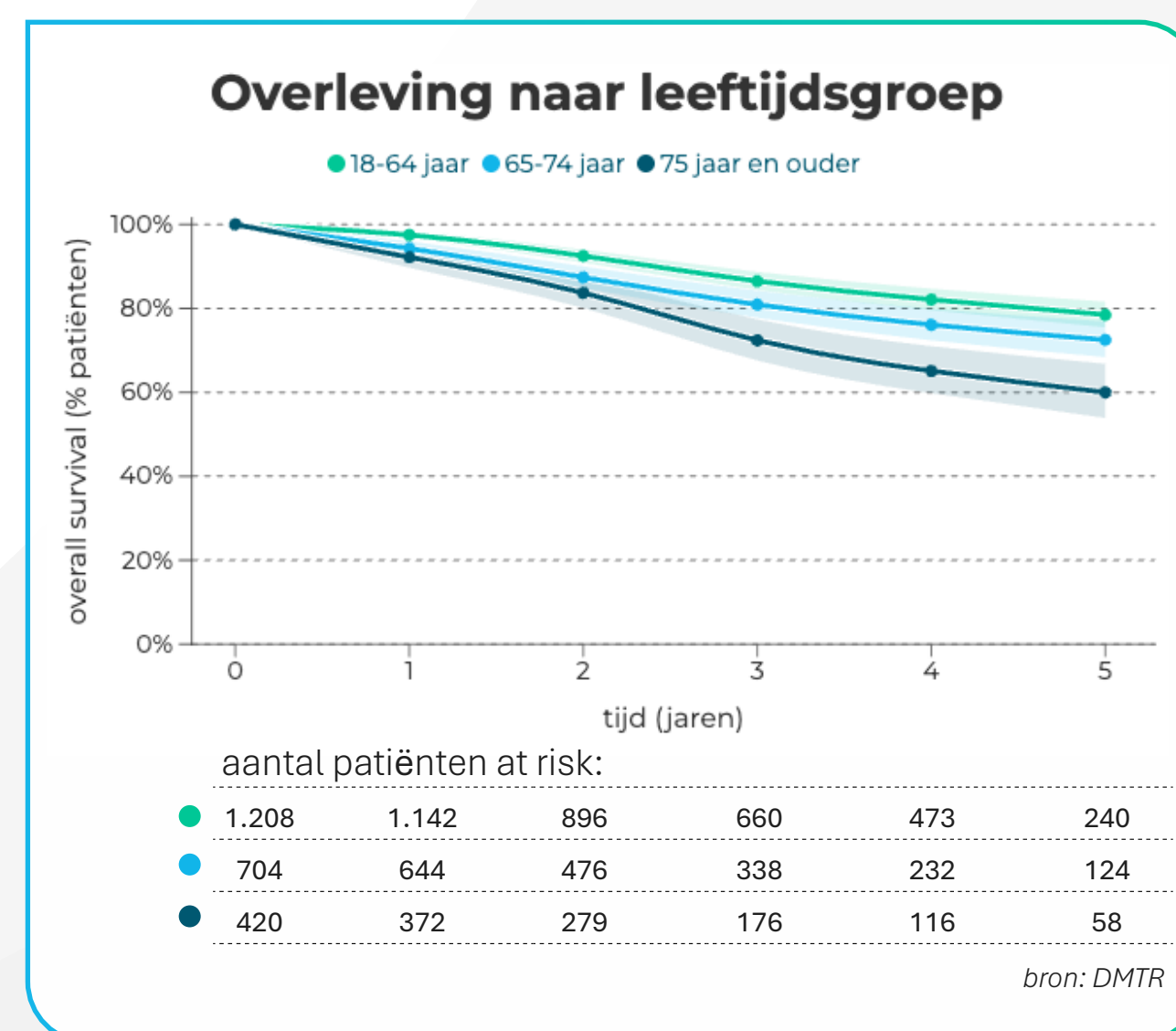
Overleving naar leeftijdsgroep

- Bij patiënten tussen 18 en 64 jaar is ruim driekwart (78,5%) vijf jaar na de start van de behandeling nog in leven.
- Bij patiënten van 75 jaar of ouder is dat 60,0%.
- Een WHO-performance status van 0 kwam voor bij 79,9% van de patiënten tussen 18 en 64 jaar, en bij 60,1% van de patiënten van 75 jaar of ouder. Een WHO-performance score van 2 komt bij alle leeftijdsgroepen nauwelijks voor (0,6% - 3,0%).

figuur 1 Overleving vanaf start adjuvante anti-PD1 remmers bij stadium III melanoom



figuur 2 Overleving naar leeftijdsgroep vanaf start adjuvante anti-PD1 remmers bij stadium III melanoom



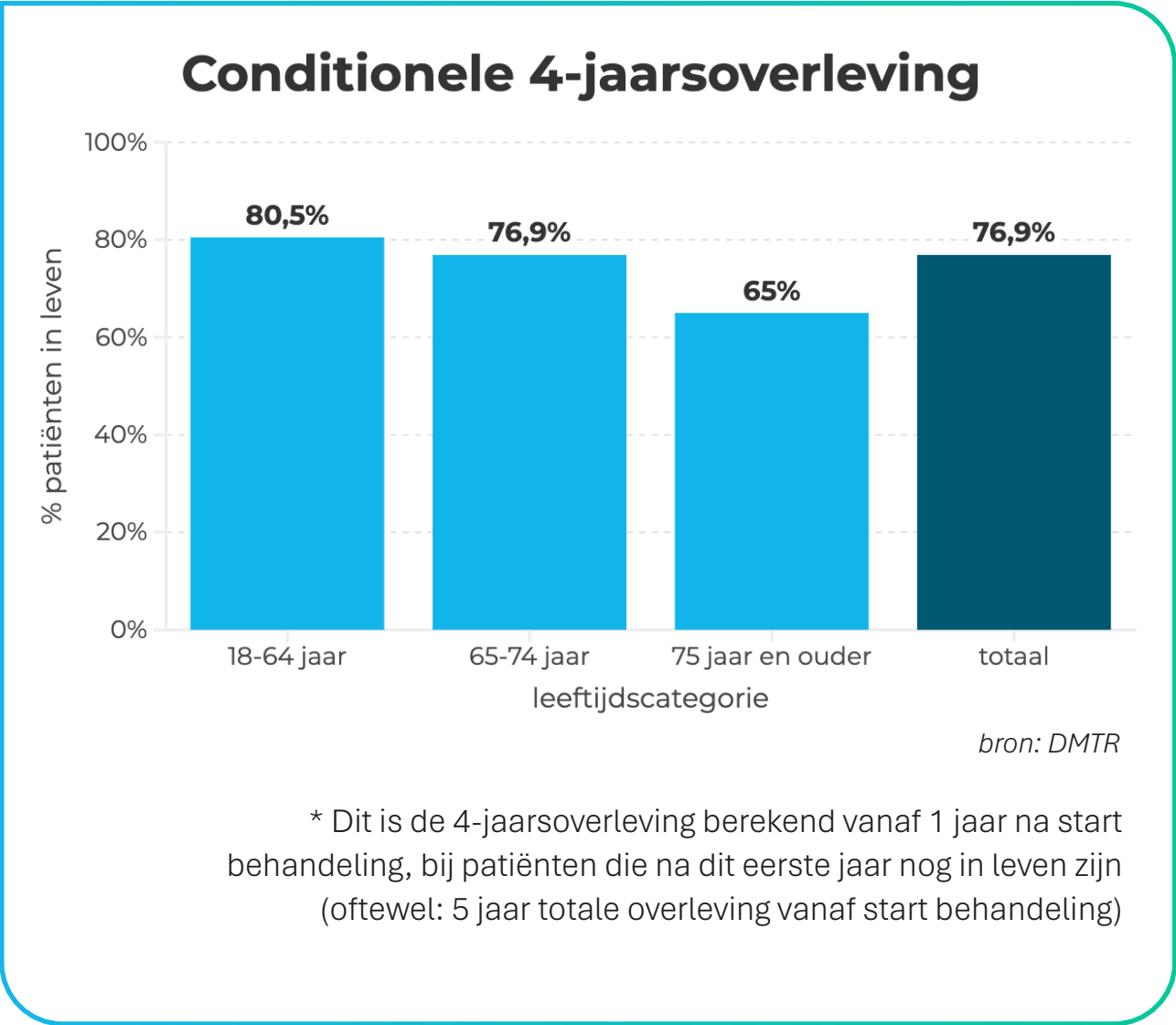
Conditionele overleving

- De geïndiceerde behandelduur is volgens de richtlijn één jaar. De conditionele 4-jaarsoverleving van patiënten die een jaar na start van de behandeling nog in leven zijn is 76,9%.
- De 4-jaars conditionele overleving van de patiënten die een jaar na de start van de behandeling nog in leven zijn is 80,5% voor patiënten tussen 18 en 64 jaar, en 65,0% voor patiënten van 75 jaar of ouder.

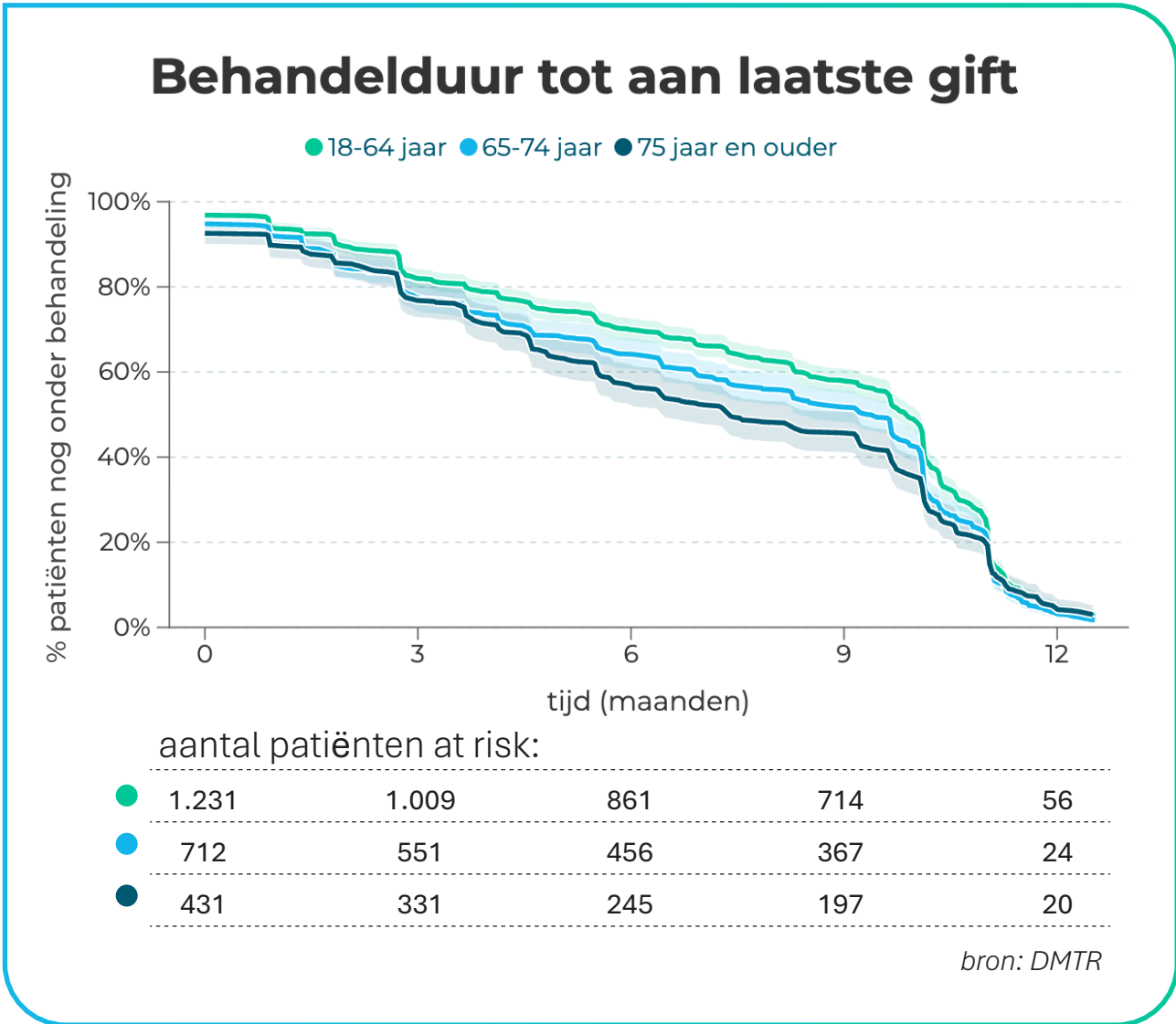
Behandelduur

De geïndiceerde behandelduur voor zowel pembrolizumab monotherapie als nivolumab monotherapie als adjuvante therapie bij stadium III melanoom is één jaar. Er is een duidelijk verschil in behandelduur zichtbaar tussen de leeftijdsgroepen. Na zes maanden is van alle patiënten die met adjuvante immuuntherapie zijn gestart, nog 69,9% onder behandeling in de leeftijdsgroep 18-64 jaar. In de leeftijdsgroep 65-74 jaar is dat 64,3% en bij patiënten ouder dan 75 jaar is dat 56,8%. Ongeveer 32,4% van de patiënten in de leeftijdsgroep 18-64 jaar en 24,4% van de 75-plussers ontvangt een laatste gift ongeveer zes weken vóór de geïndiceerde behandelduur, wat duidt op een behandelduur die overeenkomt met het volledige schema.

figuur 3 Conditionele 4-jaarsoverleving* van patiënten met stadium III melanoom adjuvant behandeld met anti-PD1 remmers



figuur 4 Behandelduur vanaf start adjuvante anti-PD1 remmers bij stadium III melanoom

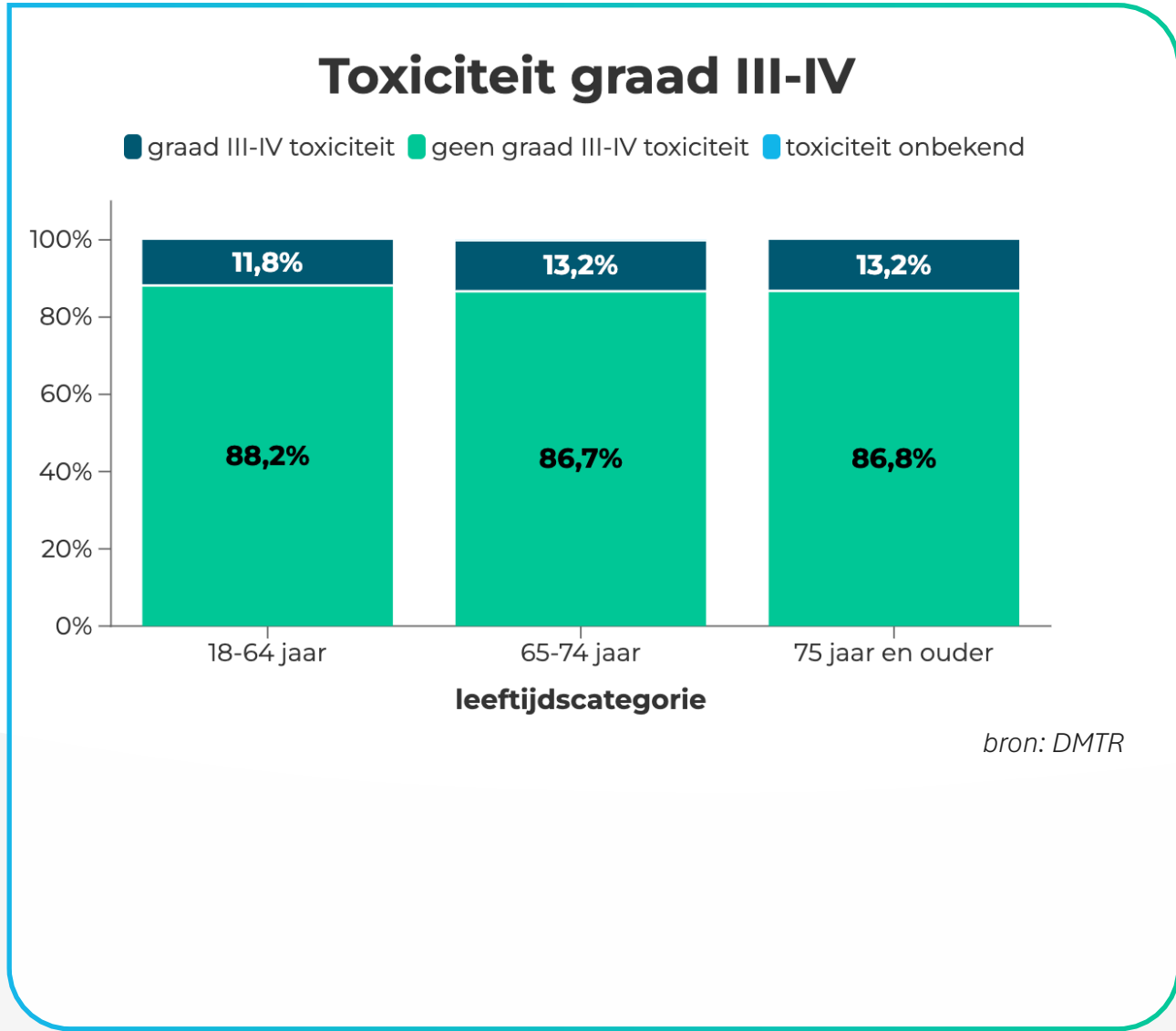


Complicaties / toxiciteit

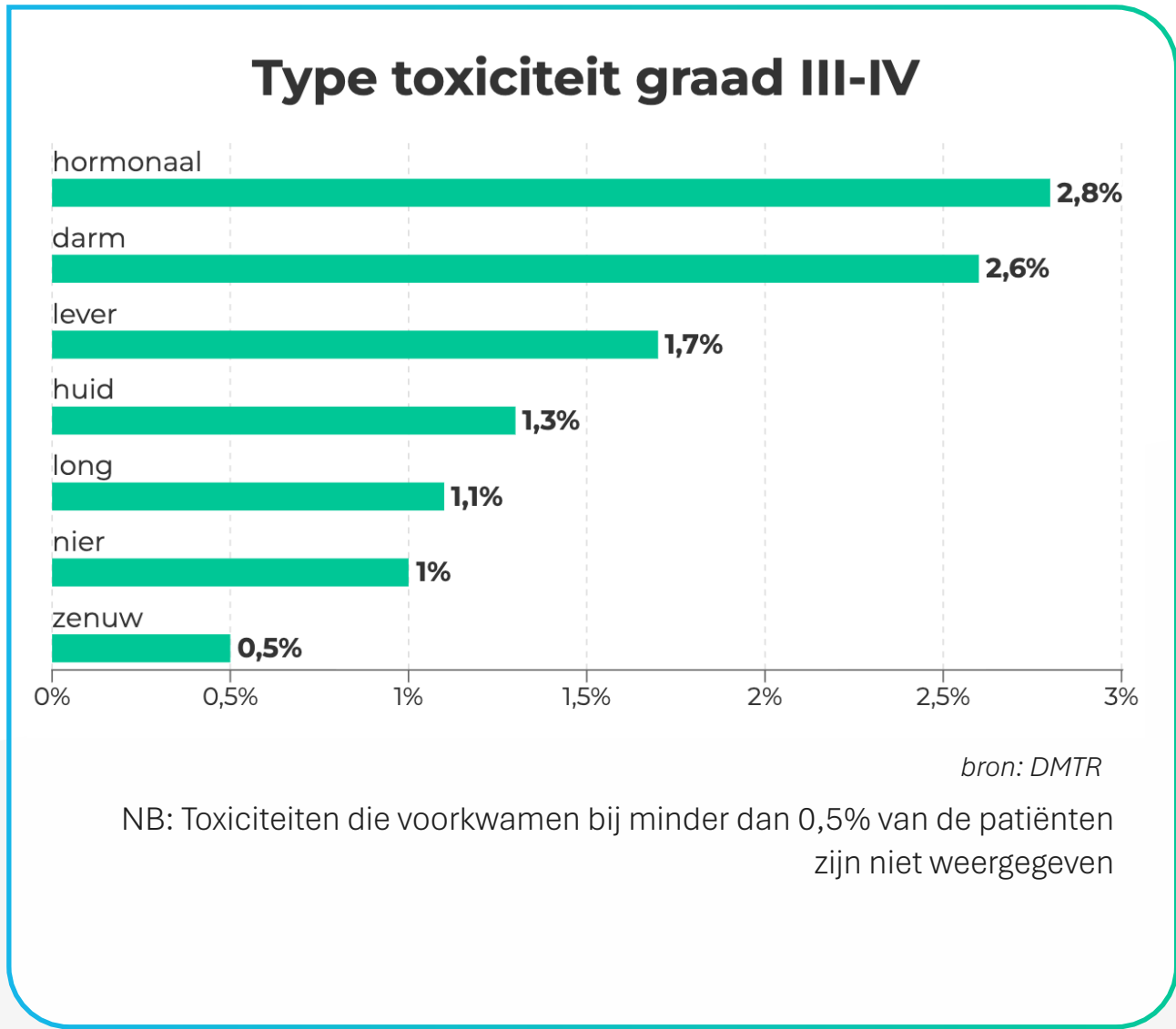
- Van de patiënten die adjuvant behandeld werden met nivolumab of pembrolizumab monotherapie ervaarde 12,5% ernstige bijwerkingen (graad III of IV). Dit percentage was vergelijkbaar tussen alle leeftijdsgroepen.
- Hormonale problemen en darmtoxiciteit waren de meest voorkomende bijwerkingen (respectievelijk bij 2,8% en 2,6% van alle behandelde patiënten).

- Van de patiënten met ernstige bijwerkingen kreeg 83,4% hiervoor langdurig medicatie en 43,9% van de patiënten werd in het ziekenhuis opgenomen.
- Voor 4,4% van de patiënten werd permanente schade als gevolg van graad III of IV toxiciteit bij immuuntherapie gerapporteerd. Het totale percentage patiënten met permanente schade als gevolg van immuuntherapie is waarschijnlijk hoger, aangezien graad I- en II-toxiciteit, die doorgaans niet wordt vastgelegd, ook kan leiden tot permanente schade.

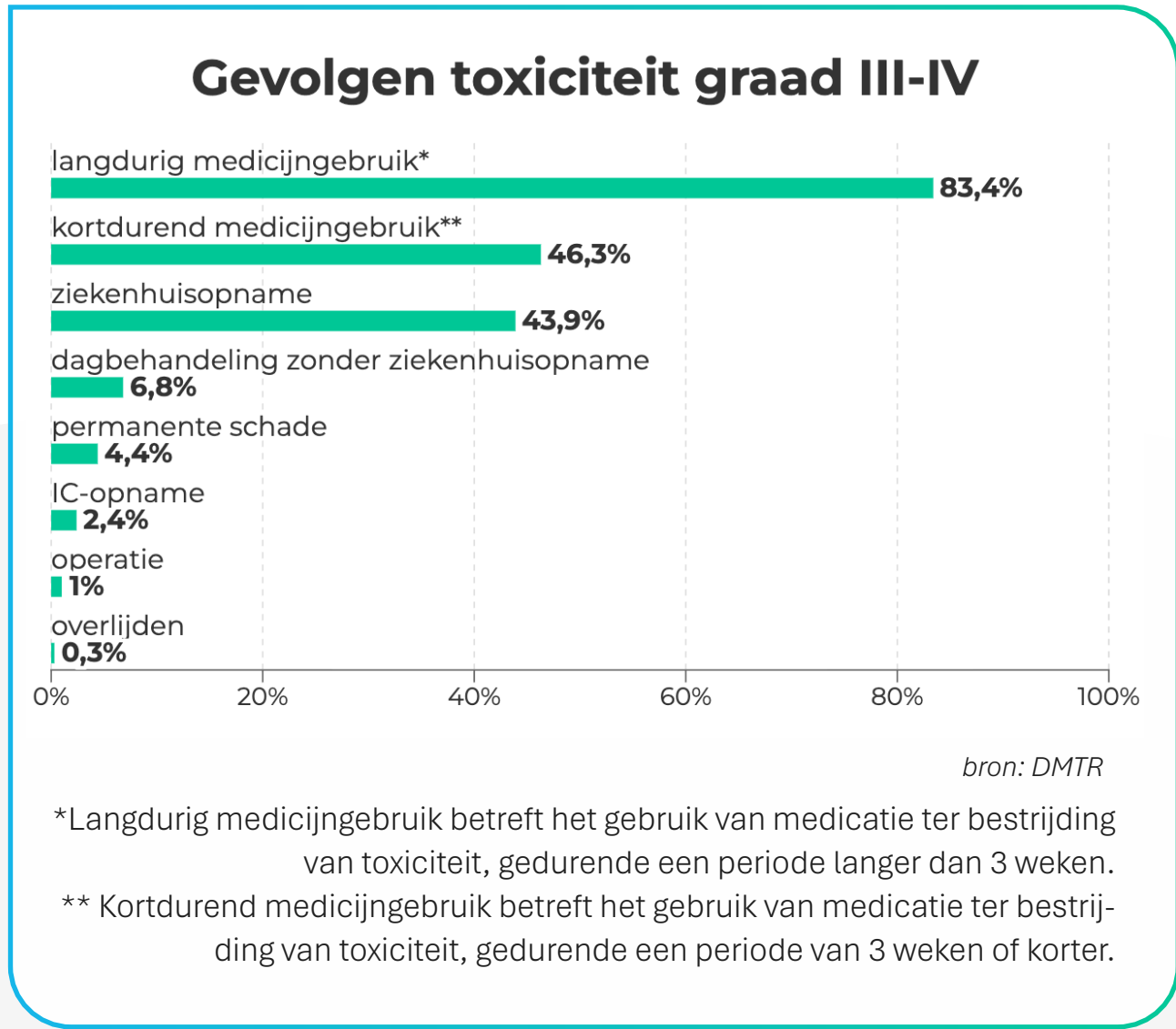
figuur 5 Graad III/IV toxiciteit bij patiënten met stadium III melanoom adjuvant behandeld met anti-PD1 remmers



figuur 6 Type graad III/IV toxiciteit bij patiënten met stadium III melanoom adjuvant behandeld met anti-PD1 remmers



figuur 7 Gevolgen graad III/IV toxiciteit bij patiënten met stadium III melanoom adjuvant behandeld met anti-PD1 remmers



2.5 Anti-PD1 monotherapie bij irresectabel/gemetastaseerd melanoom

(diagnosejaren 2017 t/m 2023)



Patiëntkenmerken

In 2015 en 2016 gaf de Commissie ter Beoordeling van Oncologische Middelen (cieBOM) een positief advies voor het gebruik van respectievelijk nivolumab monotherapie en pembrolizumab monotherapie bij patiënten met irresectabel of uitgezaaid melanoom. In Nederland hebben 1.638 patiënten met deze indicatie in de periode 2017 t/m 2023 deze immuuntherapieën gekregen.

Ongeveer een derde van de behandelde patiënten (31,5%) is tussen 18 en 64 jaar. 8,3% van de patiënten heeft een WHO-performance score van 2 of hoger. Wel heeft het grootste deel van de patiënten (82,6%) minimaal één comorbiditeit.

Wat opvalt is dat het aandeel patiënten in de leeftijdsgroep 18-64 jaar tussen 2017 en 2023 daalt van 39,7% naar 24,0%. Dit heeft ermee te maken met dat deze patiënten vaker worden behandeld met de combinatietherapie nivolumab en ipilimumab. Dit resulteert in een toename van het aandeel oudere patiënten die in de praktijk worden behandeld met anti-PD1 monotherapie. Doordat oudere patiënten over het algemeen korter overleven, kan deze verschuiving impact hebben op de overlevingscijfers van de behandelde patiënten over de tijd.

tabel 1 Kenmerken van patiënten met irresectabel/gemetastaseerd melanoom behandeld met anti-PD1 remmers

	aantal	(%)
totaal	1.638	100%
leeftijdsgroep		
18-64	516	31,5%
65-74	501	30,6%
75+	621	37,9%
WHO performance status		
0	841	51,3%
1	584	35,7%
≥2	136	8,3%
onbekend	77	4,7%
type systemische therapie		
nivolumab	822	50,2%
pembrolizumab	816	49,8%
stadium		
III irresectabel	190	11,6%
IV-M1a	192	11,7%
IV-M1b	354	21,6%
IV-M1c	694	42,4%
IV-M1d	189	11,5%
onbekend	19	1,2%
aantal comorbiditeiten		
0	285	17,4%
1	334	20,4%
2	357	21,8%
3	261	15,9%
4	188	11,5%
≥5	213	13,0%
onbekend	0	0%
systemische therapie in latere lijn		
ja	678	41,4%
nee	960	58,6%

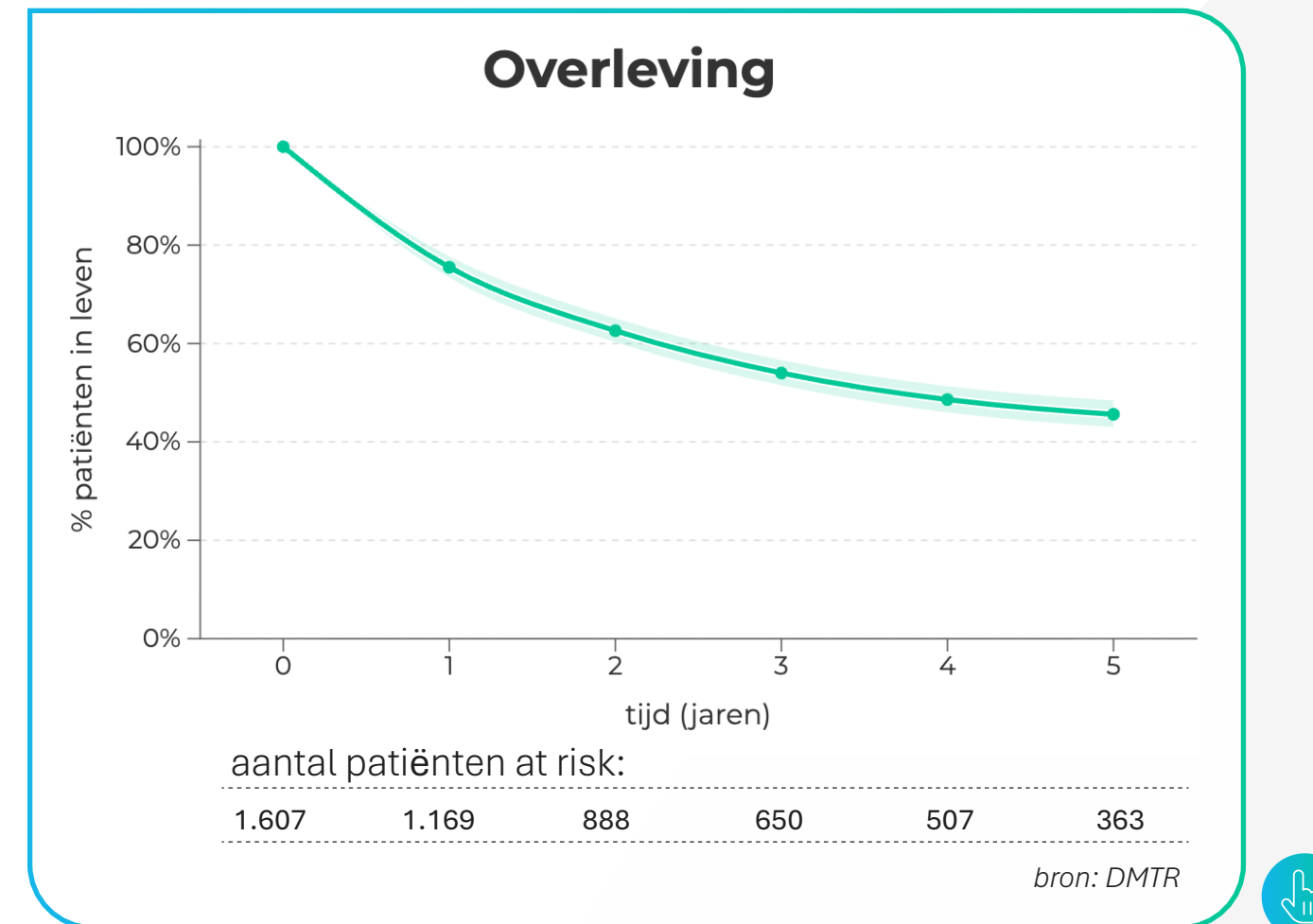
Overleving

- Twee jaar na de start van de behandeling is nog 62,6% van de patiënten in leven.
- De 5-jaarsoverleving van deze patiënten is 45,6%.
- De mediane follow-up van alle leeftijdsgroepen samen is 59,6 maanden.

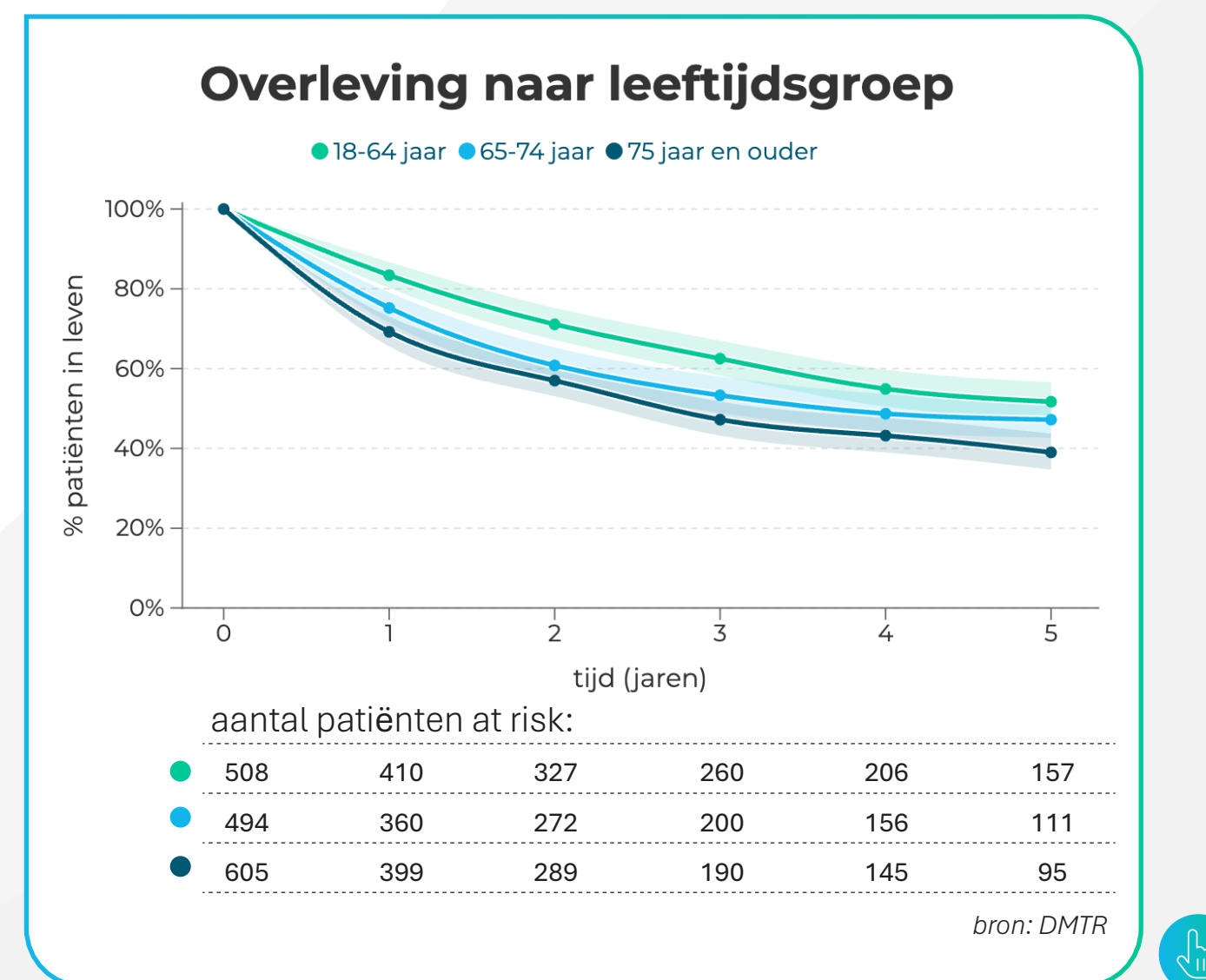
Overleving naar leeftijdsgroep

- De 5-jaarsoverleving bij patiënten tussen 18 en 64 jaar is 51,7%.
- Bij patiënten van 75+ is dit 39,0%.
- Dit verschil kan deels met verschillen in WHO-performance status te maken hebben; slechts 2,9% van de 18-64-jarigen heeft een WHO-performance status van ≥ 2 , tegenover 13,5% bij patiënten van 75 jaar of ouder.

figuur 1 Overleving vanaf start anti-PD1 remmers bij irresectabel/gemetastaseerd melanoom



figuur 2 Overleving naar leeftijdsgroep vanaf start anti-PD1 remmers bij irresectabel/gemetastaseerd melanoom



Checkmate-066 en Keynote-006

In de fase III trials Checkmate-066 en Keynote-006 zijn respectievelijk nivolumab en pembrolizumab voor (lokaal gevorderd of gemetastaseerd) melanoom onderzocht.

Checkmate-066 vergeleek hierbij nivolumab (210 patiënten) met chemotherapie bij gemetastaseerd melanoom.²⁷ De 5-jaarsoverleving was 39% (ten opzichte van 17% in de chemotherapiegroep).²⁸ Patiënten werden behandeld tot ziekteprogressie of onacceptabele toxiciteit. In de Keynote-006 trial werd pembrolizumab elke twee weken (279 patiënten) of elke drie weken (277 patiënten) vergeleken met ipilimumab bij patiënten met irresectabel stadium III of IV melanoom met niet meer dan één eerdere behandeling.²⁹ Ongeveer een derde van de geïnccludeerde patiënten had al een eerdere systemische behandeling gehad. In de totale groep van patiënten met pembrolizumab was de 5-jaarsoverleving 38,7% (bij patiënten met ipilimumab was dit 31,0%); waarbij 19% twee jaar werd behandeld.³⁰

De inclusiecriteria van deze trials omvatten een WHO-performance status van 0 of 1; in de praktijk is er ook een kleine groep met WHO ≥ 2 . Verder waren er in de praktijk meer patiënten met een leeftijd van 65+ (68,5%) dan in de Checkmate-066 trial (49,5%).

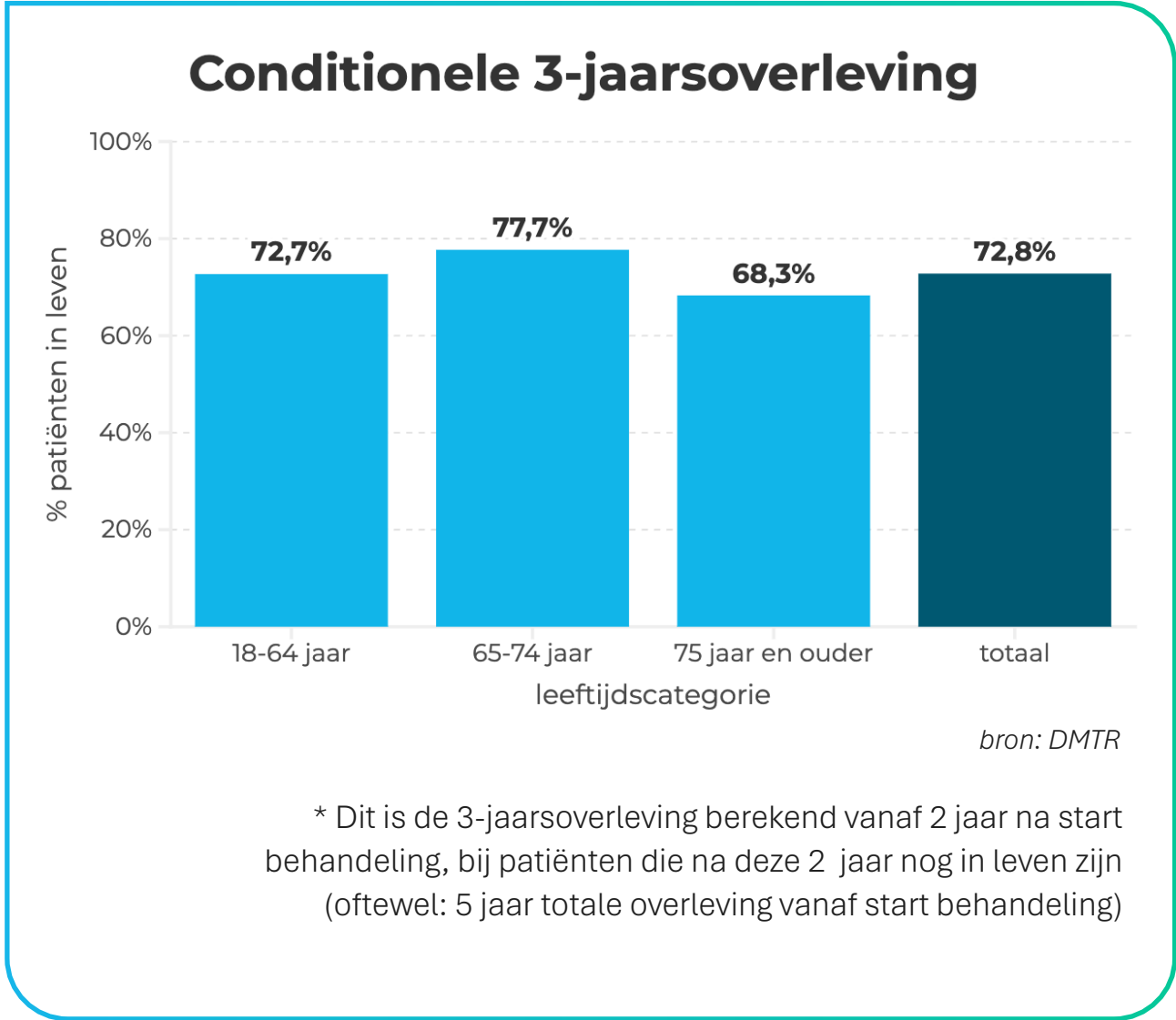
Conditionele overleving

- De geïndiceerde behandelduur is volgens de richtlijn twee jaar. De conditionele 3-jaarsoverleving van patiënten die twee jaar na start van de behandeling nog in leven zijn is 72,8%. Dit is een teken dat een deel van de patiënten langdurig profiteert van deze behandeling.
- De conditionele 3-jaarsoverleving van de 18-64-jarigen die twee jaar na het starten met monotherapie nog in leven zijn is 72,7%. In de leeftijdsgroep 65-74 jaar is dit 77,7%, en bij 75-plussers is dit 68,3%.

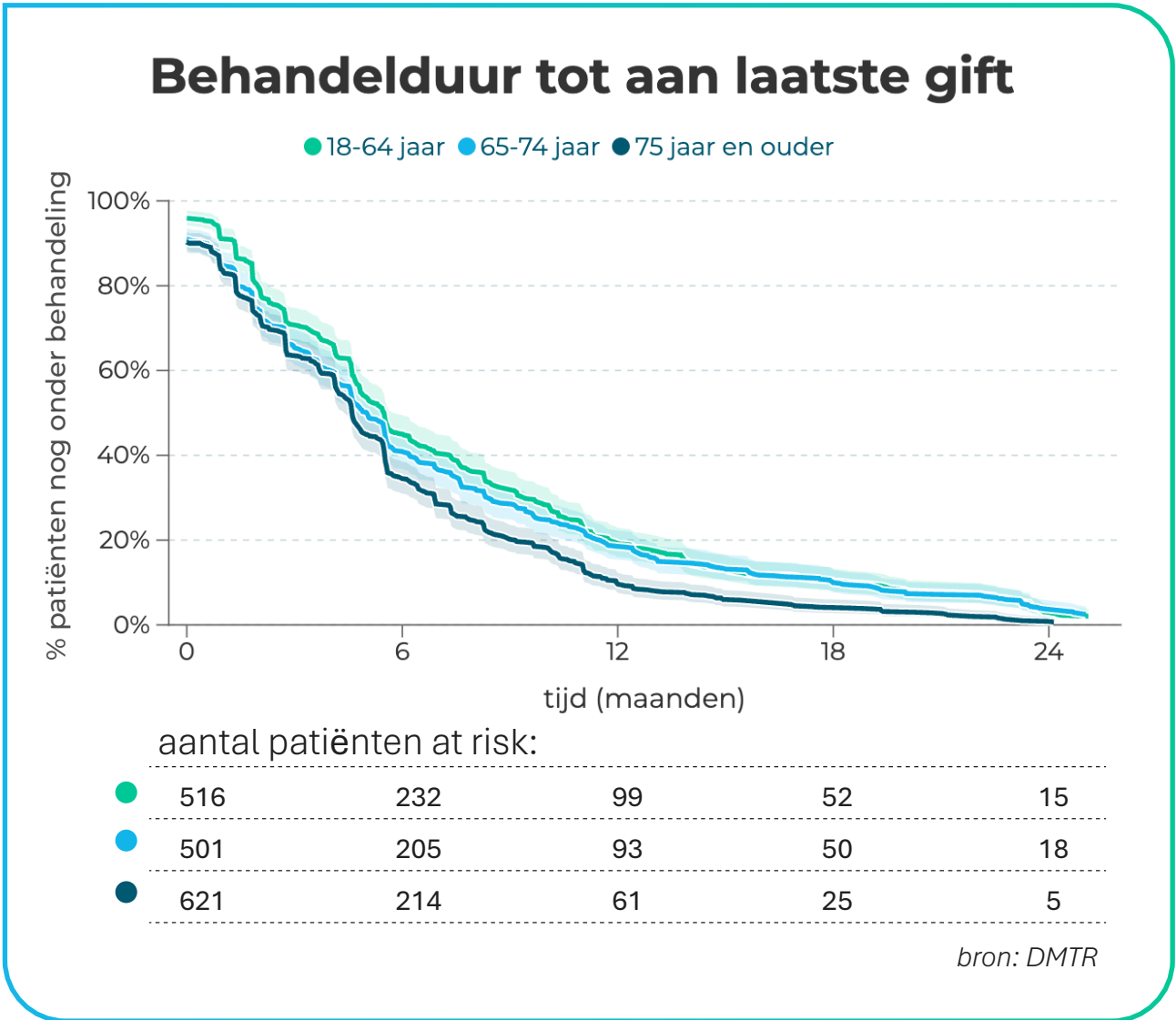
Behandelduur

De behandelduur met anti-PD1 remmers verschilt licht tussen de verschillende leeftijdsgroepen. Na zes maanden is de meerderheid van alle patiënten gestopt met de behandeling, mogelijk door bijwerkingen, progressie of overlijden. Slechts een klein deel van de patiënten wordt langer dan één jaar behandeld. Met name 75-plussers worden minder lang behandeld; in deze leeftijdsgroep is na één jaar nog 9,9% onder behandeling, tegenover 19,3% van de patiënten jonger dan 65 jaar.

figuur 3 Conditionele 3-jaarsoverleving* van patiënten met irresectabel/gemetastaseerd melanoom behandeld met anti-PD1 remmers



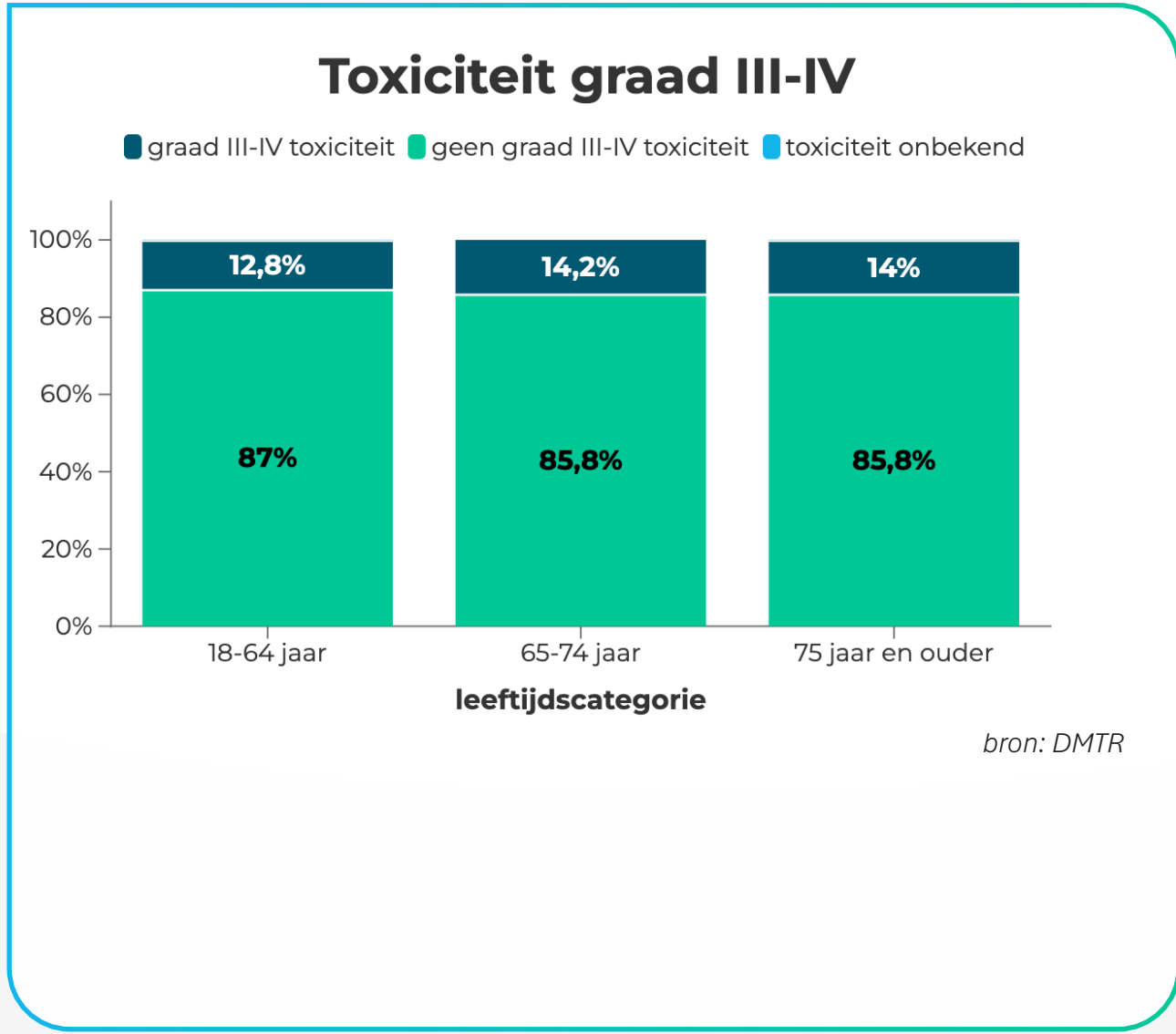
figuur 4 Behandelduur vanaf start anti-PD1 remmers bij irresectabel/gemetastaseerd melanoom



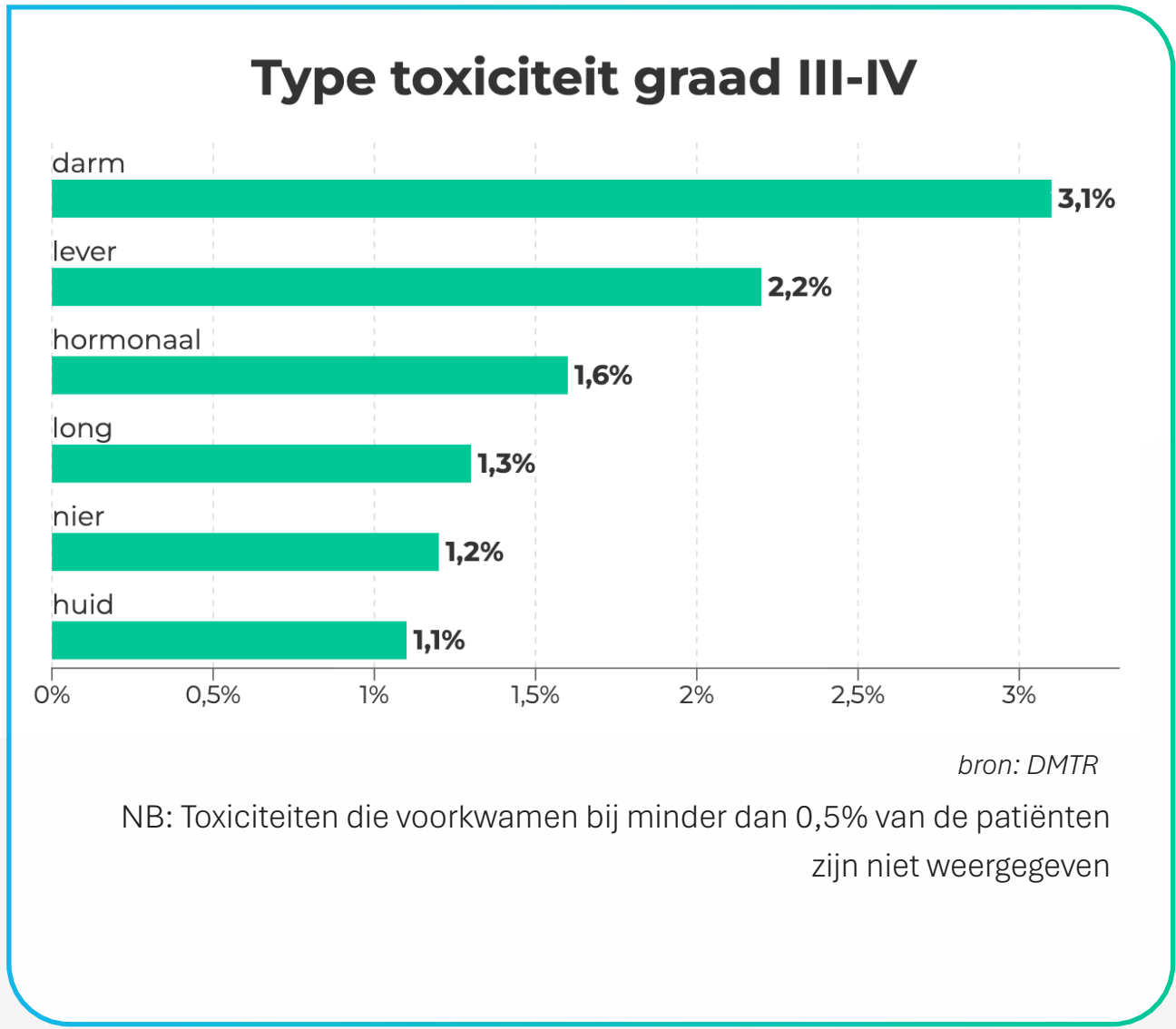
Complicaties / toxiciteit

- Van de patiënten met irresectabel/gemetastaseerd melanoom die zijn behandeld met nivolumab of pembrolizumab monotherapie kreeg 13,7% ernstige bijwerkingen (graad III of IV). Er was hierbij weinig verschil tussen de leeftijdsgroepen.
- Darm- en leverproblemen waren de meest voorkomende bijwerkingen en kwamen voor bij respectievelijk 3,1% en 2,2% van alle behandelde patiënten.
- Van de patiënten met ernstige bijwerkingen kreeg 79,9% hiervoor langdurig medicatie, en 56,2% van de patiënten werd in het ziekenhuis opgenomen.
- Als gevolg van de ernstige bijwerkingen kwam 1,3% van de patiënten te overlijden.

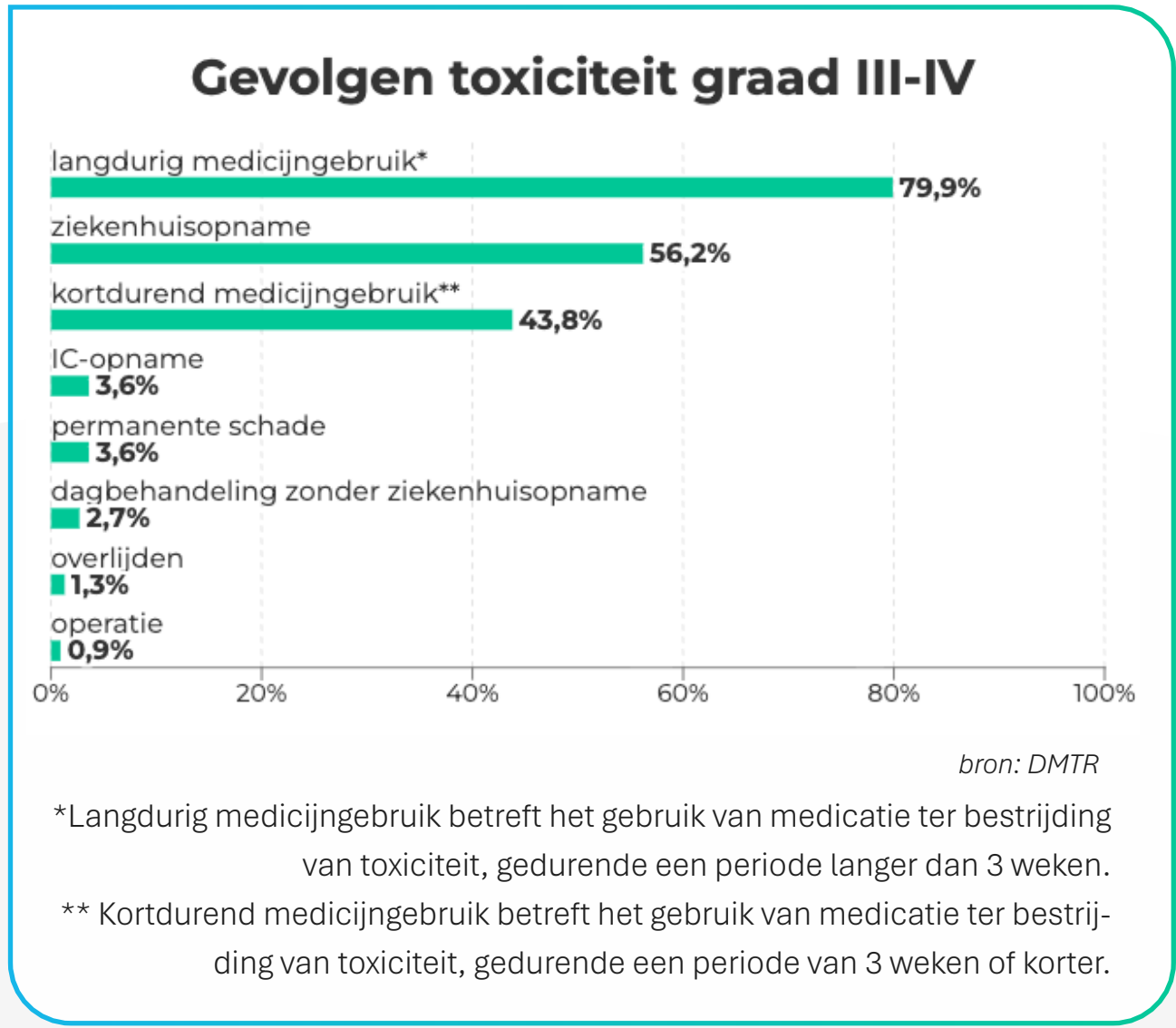
figuur 5 Graad III/IV toxiciteit bij patiënten met irresectabel/gemetastaseerd melanoom behandeld met anti-PD1 remmers



figuur 6 Type graad III/IV toxiciteit bij patiënten met irresectabel/gemetastaseerd melanoom behandeld met anti-PD1 remmers



figuur 7 Gevolgen graad III/IV toxiciteit bij patiënten met irresectabel/gemetastaseerd melanoom behandeld met anti-PD1 remmers



2.6 Nivolumab en ipilimumab bij irresectabel/gemetastaseerd melanoom

(diagnosejaren 2017 t/m 2023)



Patiëntkenmerken

Naast pembrolizumab of nivolumab monotherapie kunnen patiënten met niet-resectabel of uitgezaaid melanoom ook met een combinatie van nivolumab en ipilimumab worden behandeld. In de periode 2017 t/m 2023 zijn in Nederland 1.256 melanoompatiënten hiermee behandeld.

Over het algemeen zijn de patiënten die zijn behandeld met nivolumab, gecombineerd met ipilimumab, jonger dan patiënten die worden behandeld met nivolumab of pembrolizumab monotherapie. Ongeveer de helft (54,1%) van de patiënten is tussen 18 en 64 jaar; dit is 31,5% in de met monotherapie behandelde groep. Over de jaren waarin de combinatiebehandeling met nivolumab en ipilimumab beschikbaar is, is een kleine toename te zien in het aandeel oudere patiënten (van 13,3% in 2018 naar 21,2% in 2023).

De WHO-performance score is in beide behandelde groepen vergelijkbaar. Wel hebben patiënten die worden behandeld met nivolumab en ipilimumab iets minder vaak comorbiditeiten. 28,3% heeft geen comorbiditeiten, ten opzichte van 17,4% in de met monotherapie behandelde groep.

Er zit een groot verschil in het substadium tussen de behandelde groepen: 43,7% van de patiënten behandeld met nivolumab en ipilimumab heeft uitzaaiingen naar het centraal zenuwstelsel (stadium IV-M1d), terwijl dit voor de met monotherapie behandelde patiënten 11,5% is. Dit heeft ermee te maken dat hersenmetastasen over het algemeen een reden zijn om voor een behandeling met nivolumab en ipilimumab te kiezen vanwege een minder goede effectiviteit van pembrolizumab of nivolumab monotherapie bij deze patiënten.

tabel 1 Kenmerken van patiënten met irresectabel/gemetastaseerd melanoom behandeld met nivolumab en ipilimumab

	aantal	(%)
totaal	1.256	100%
leeftijdsgroep		
18-64	679	54,1%
65-74	368	29,3%
75+	209	16,6%
WHO performance status		
0	619	49,3%
1	477	38,0%
≥2	105	8,4%
onbekend	55	4,4%
stadium		
III irresectabel	53	4,2%
IV-M1a	40	3,2%
IV-M1b	64	5,1%
IV-M1c	529	42,1%
IV-M1d	549	43,7%
onbekend	21	1,7%
aantal comorbiditeiten		
0	355	28,3%
1	327	26,0%
2	234	18,6%
3	159	12,7%
4	100	8,0%
≥5	81	6,4%
onbekend	0	0,0%
systemische therapie in latere lijn		
ja	359	28,6%
nee	897	71,4%

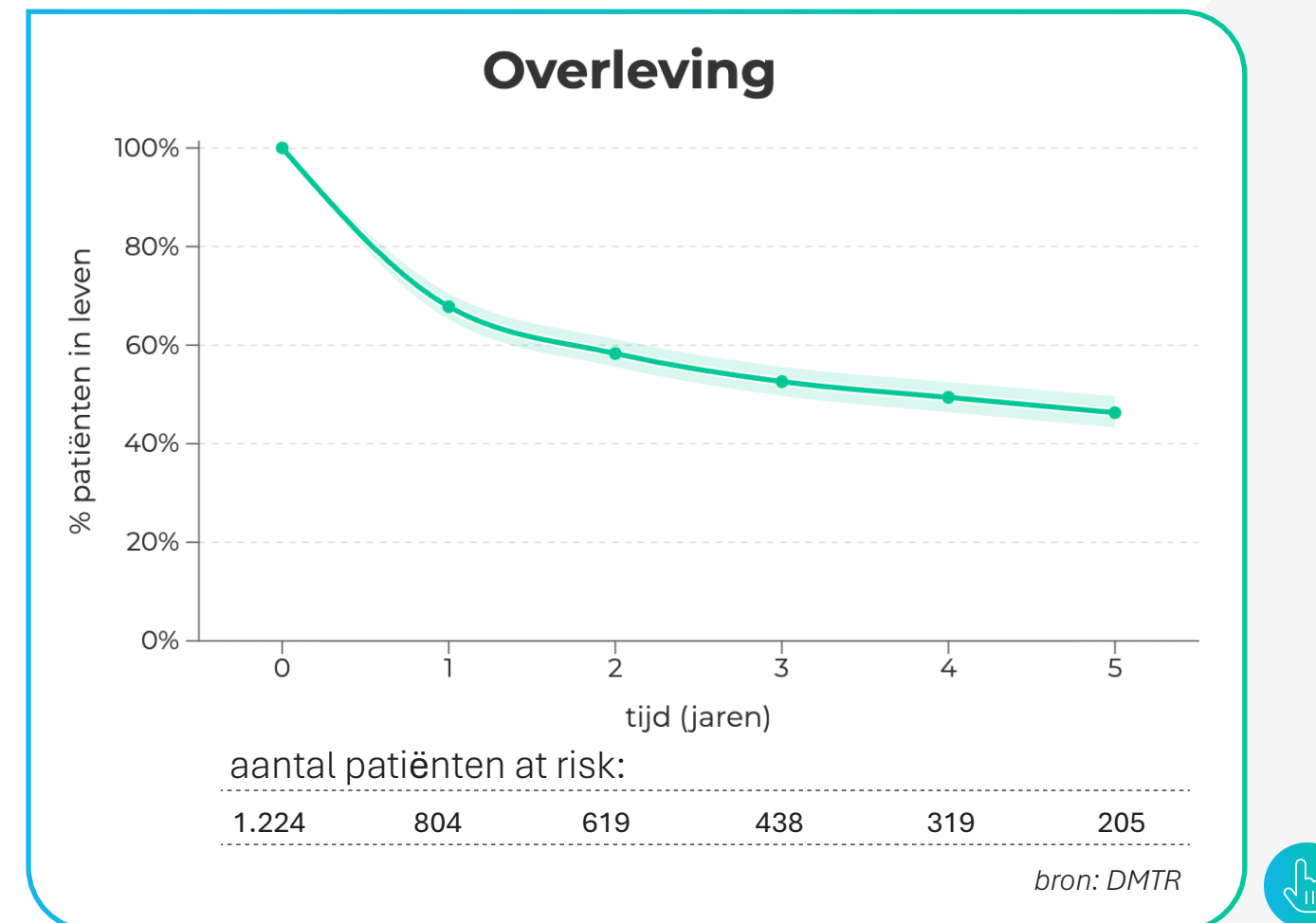
Overleving

- Twee jaar na start van de behandeling met nivolumab en ipilimumab is nog 58,3% in leven.
- De 5-jaarsoverleving van deze patiënten is 46,3%.
- De mediane follow-up is 50,4 maanden.

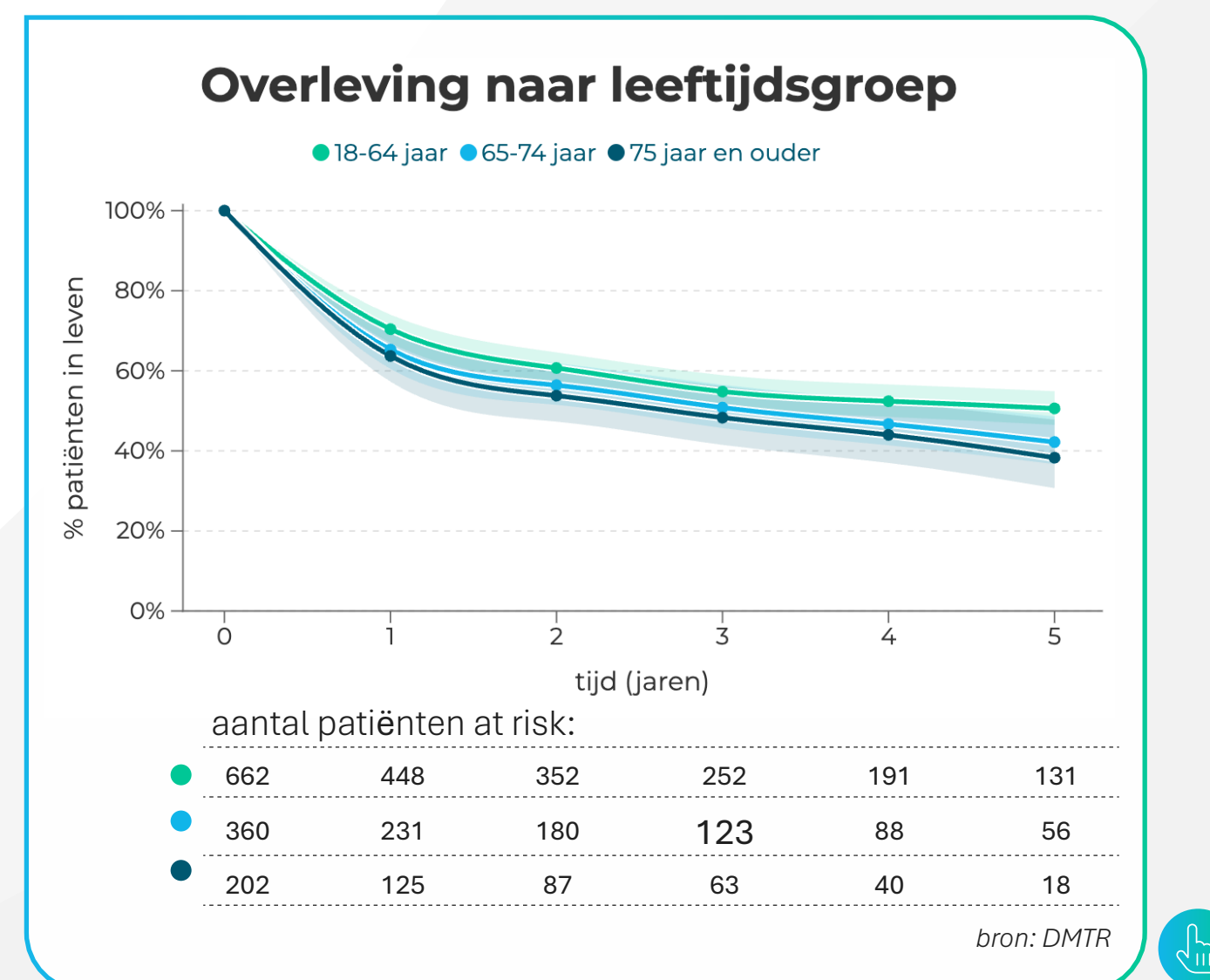
Overleving naar leeftijdsgroep

- De 5-jaarsoverleving bij patiënten tussen 18 en 64 jaar is 50,6%.
- Bij patiënten van 75+ is dit 38,3%.

figuur 1 Overleving vanaf start nivolumab en ipilimumab bij patiënten met irresectabel/gemetastaseerd melanoom



figuur 2 Overleving naar leeftijdsgroep vanaf start nivolumab en ipilimumab bij patiënten met irresectabel/gemetastaseerd melanoom



Checkmate-067

In de fase III trial Checkmate-067 is voor patiënten met stadium III irresectabel of stadium IV melanoom gekeken naar de combinatietherapie nivolumab-ipilimumab (314 patiënten) in vergelijking met nivolumab óf ipilimumab monotherapie.³¹ De 5-jaarsoverleving was 52% (ten opzichte van respectievelijk 44% en 26% bij patiënten met nivolumab en ipilimumab monotherapie).³² Patiënten kregen nivolumab-ipilimumab tot ziekteprogressie of onacceptabele toxiciteit.

In deze trial zijn patiënten geselecteerd met een WHO-performances status van 0 of 1; in de praktijk had een klein deel WHO ≥ 2 . Verder was 41,4% in de trial 65 jaar of ouder, waarbij dit percentage in de praktijk iets hoger ligt (45,9%).

Conditionele overleving

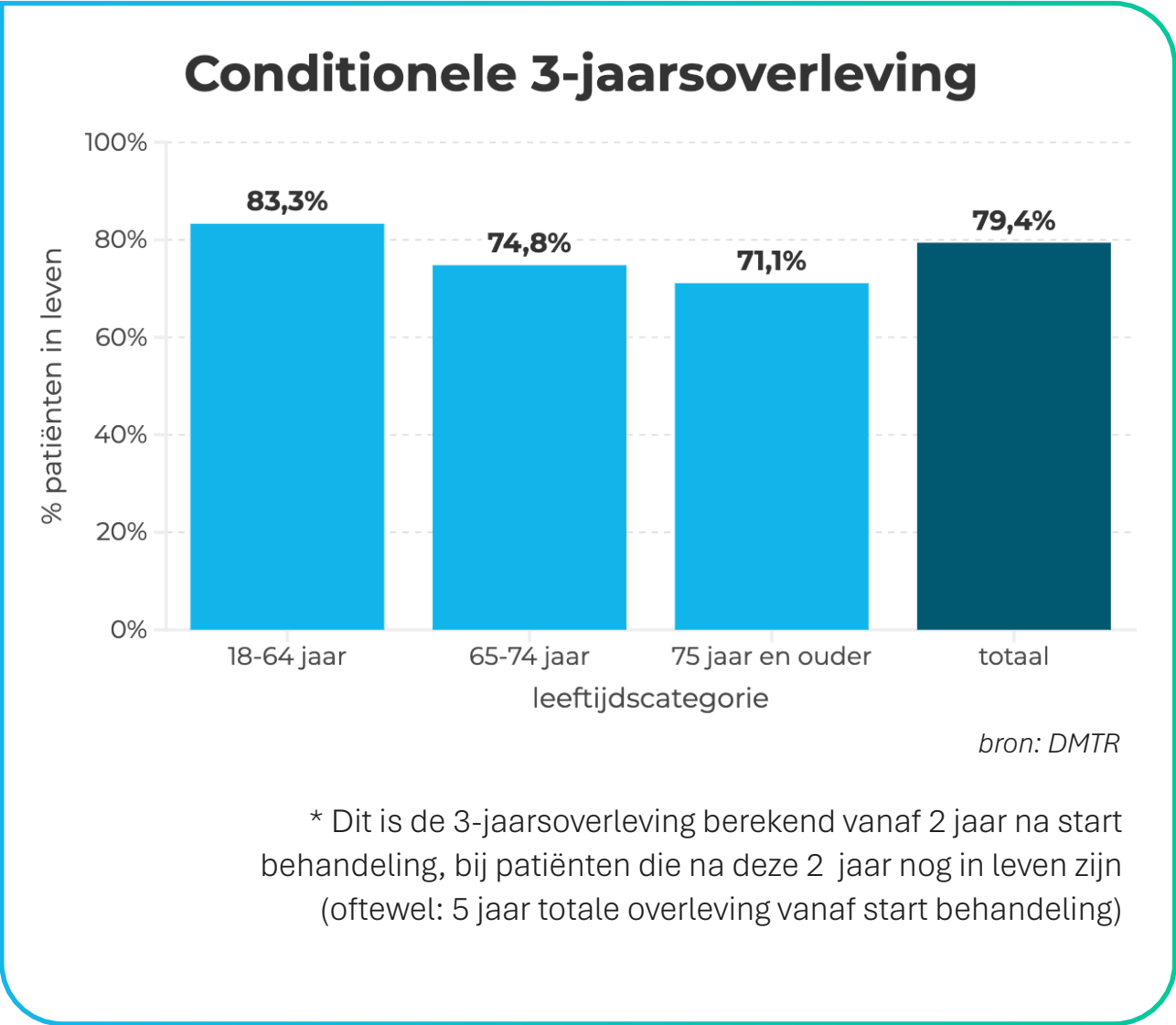
- De maximale behandelduur met nivolumab en ipilimumab is twee jaar. De conditionele 3-jaarsoverleving van patiënten die twee jaar na start van de behandeling nog in leven zijn is 79,4%.
- De conditionele 3-jaarsoverleving van patiënten die twee jaar na start van behandeling nog in leven zijn, is 83,3% bij 18-64-jarigen. Maar ook bij 75-plussers is op dat moment nog 71,1% van de patiënten in leven.

Behandelduur

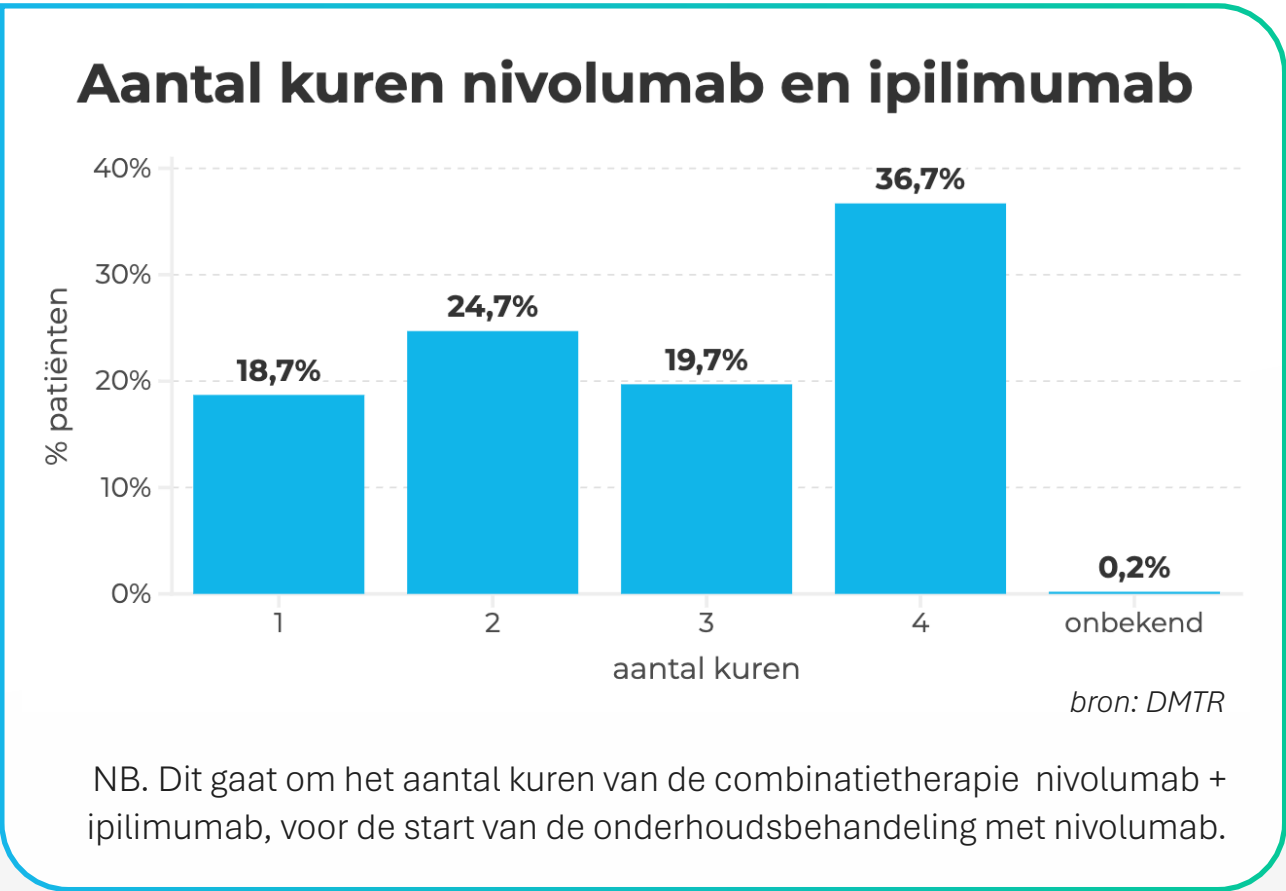
Patiënten met irresectabel melanoom die de combinatietherapie nivolumab-ipilimumab krijgen, worden in eerste instantie behandeld met een schema tot vier kuren nivolumab en ipilimumab tegelijk. Ruim een derde van de patiënten (36,7%) krijgt hierbij de geïndiceerde vier kuren, terwijl 18,7% van de patiënten één kuur combinatietherapie afmaakt. Daarna worden patiënten doorbehandeld met een onderhoudsbehandeling van nivolumab monotherapie tot aan progressie, onacceptabele toxiciteit of anders maximaal twee jaar. Er is geen duidelijk onderscheid te maken in de behandelduur van deze onderhoudsbehandeling bij de verschillende leeftijdsgroepen. Na een jaar is ongeveer de helft van alle patiënten die met deze onderhoudsbehandeling gestart zijn, hiermee gestopt.

In mei 2024 is het protocol voor de Nederlandse SAFE STOP studie gepubliceerd³³, waarin onderzocht wordt of het mogelijk is voor patiënten met gevorderd melanoom om veilig vroegtijdig te stoppen met de behandeling met nivolumab en ipilimumab in het geval van complete of gedeeltelijke respons op de behandeling.

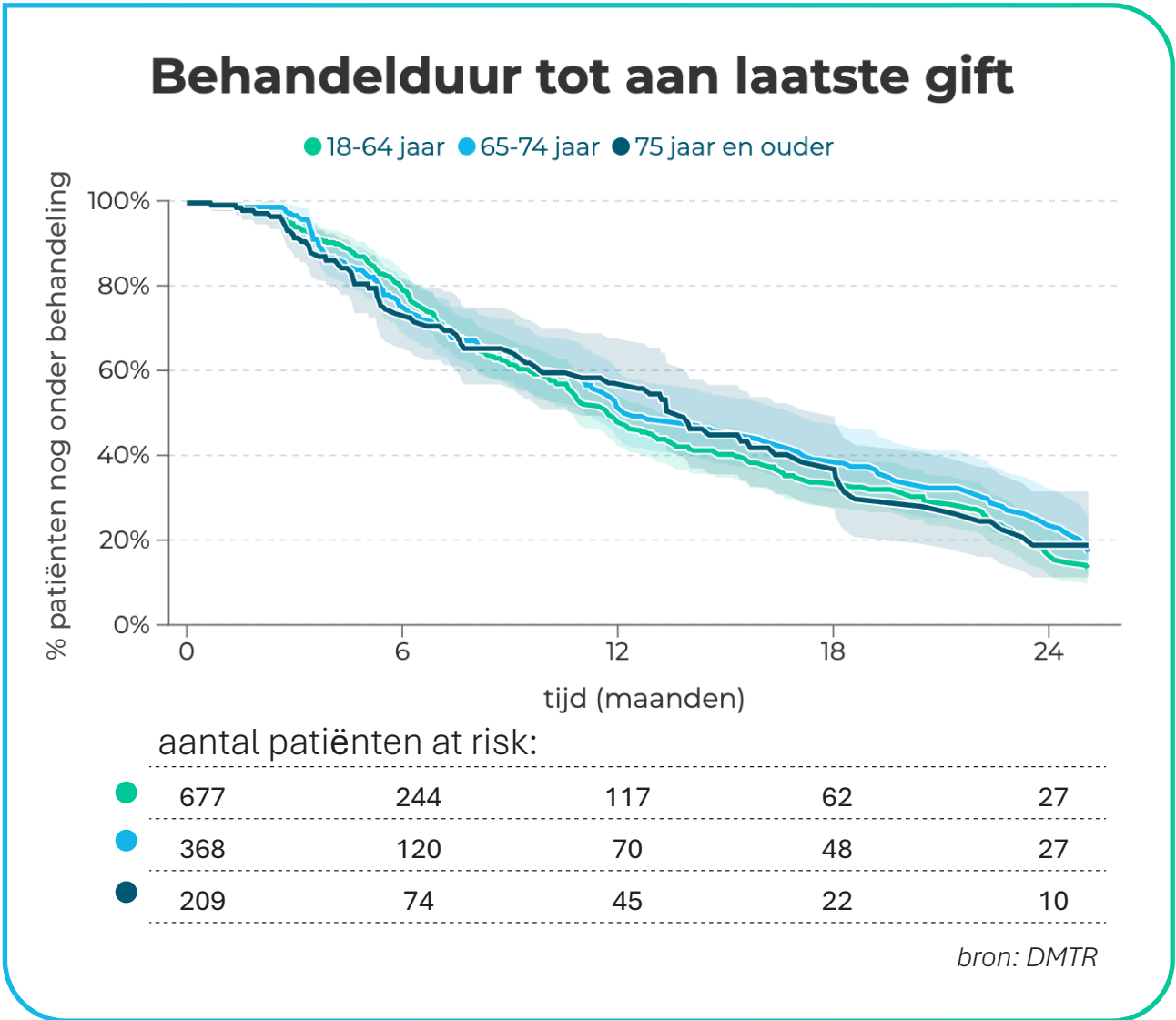
figuur 3 Conditionele 3-jaarsoverleving* van patiënten met irresectabel/gemetastaseerd melanoom behandeld met nivolumab en ipilimumab



figuur 4 Aantal kuren nivolumab en ipilimumab combinatietherapie bij irresectabel/gemetastaseerd melanoom



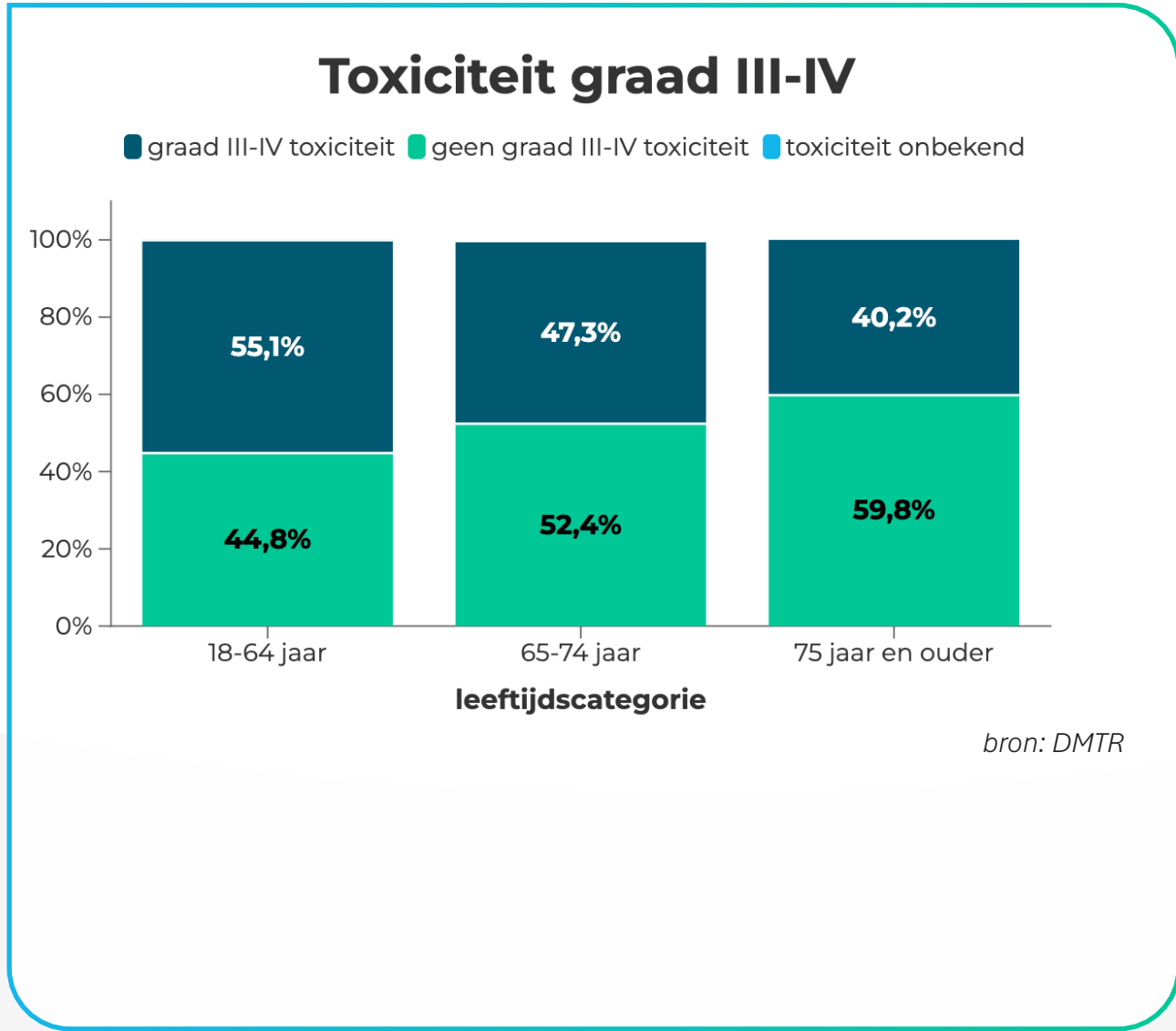
figuur 5 Behandelduur vanaf start nivolumab en ipilimumab, inclusief aansluitende onderhoudsbehandeling met nivolumab, bij irresectabel/gemetastaseerd melanoom



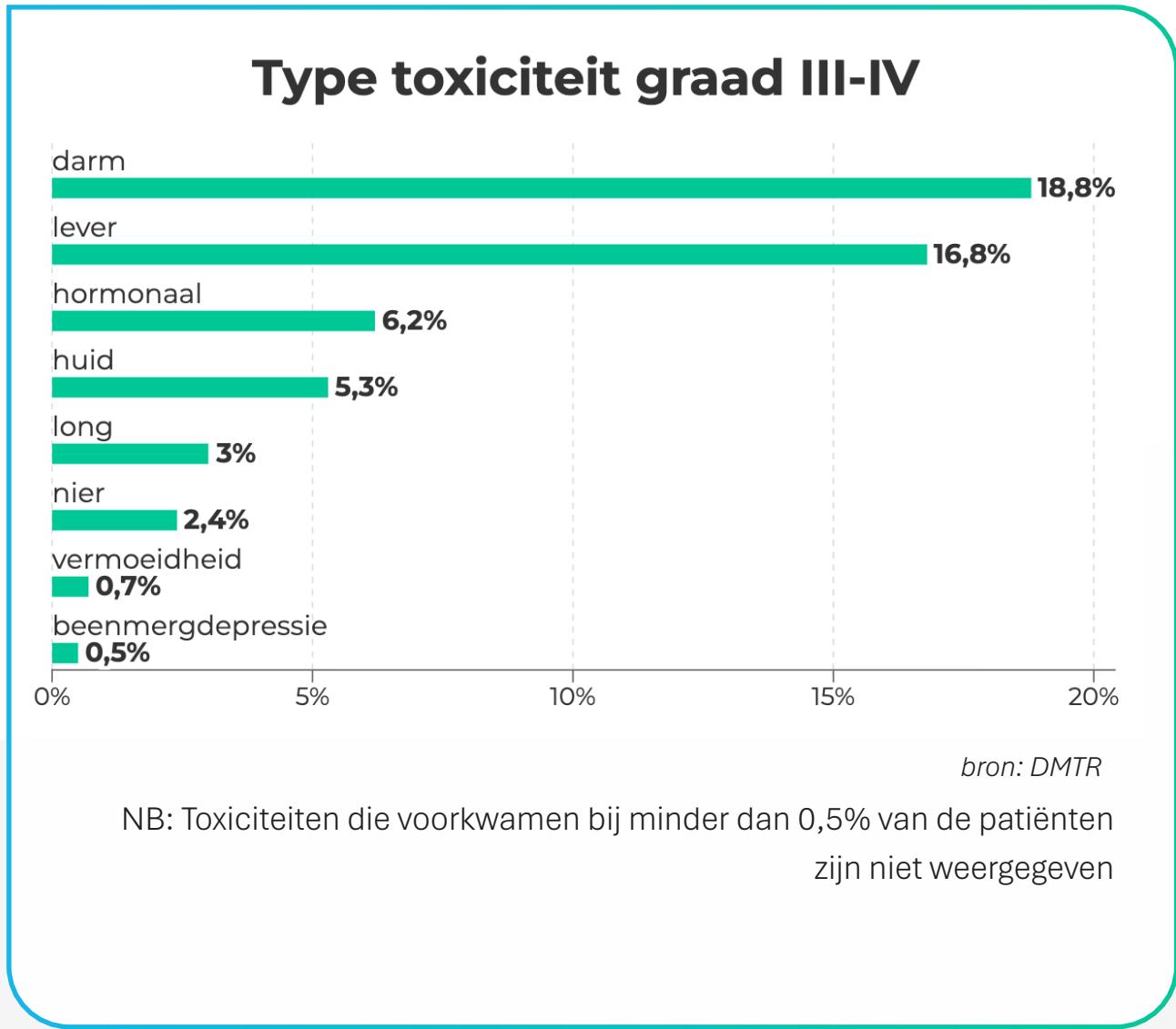
Complicaties / toxiciteit

- Van de patiënten die met nivolumab-ipilimumab behandeld zijn, ervaarde 50,3% ernstige bijwerkingen (graad III of IV).
- Er was een duidelijk verschil zichtbaar tussen de leeftijdsgroepen: 55,1% van de patiënten van 18–64 jaar ervaarde ernstige bijwerkingen, tegenover 40,2% van de 75-plussers.
- De meest voorkomende bijwerkingen zijn darm- en leverproblemen.
- Van de patiënten die graad III- of IV-toxiciteit ervaarde, moest 60,0% in het ziekenhuis worden opgenomen, waarvan 3,2% op de IC, en bij 83,5% had de toxiciteit langdurig medicijngebruik tot gevolg.

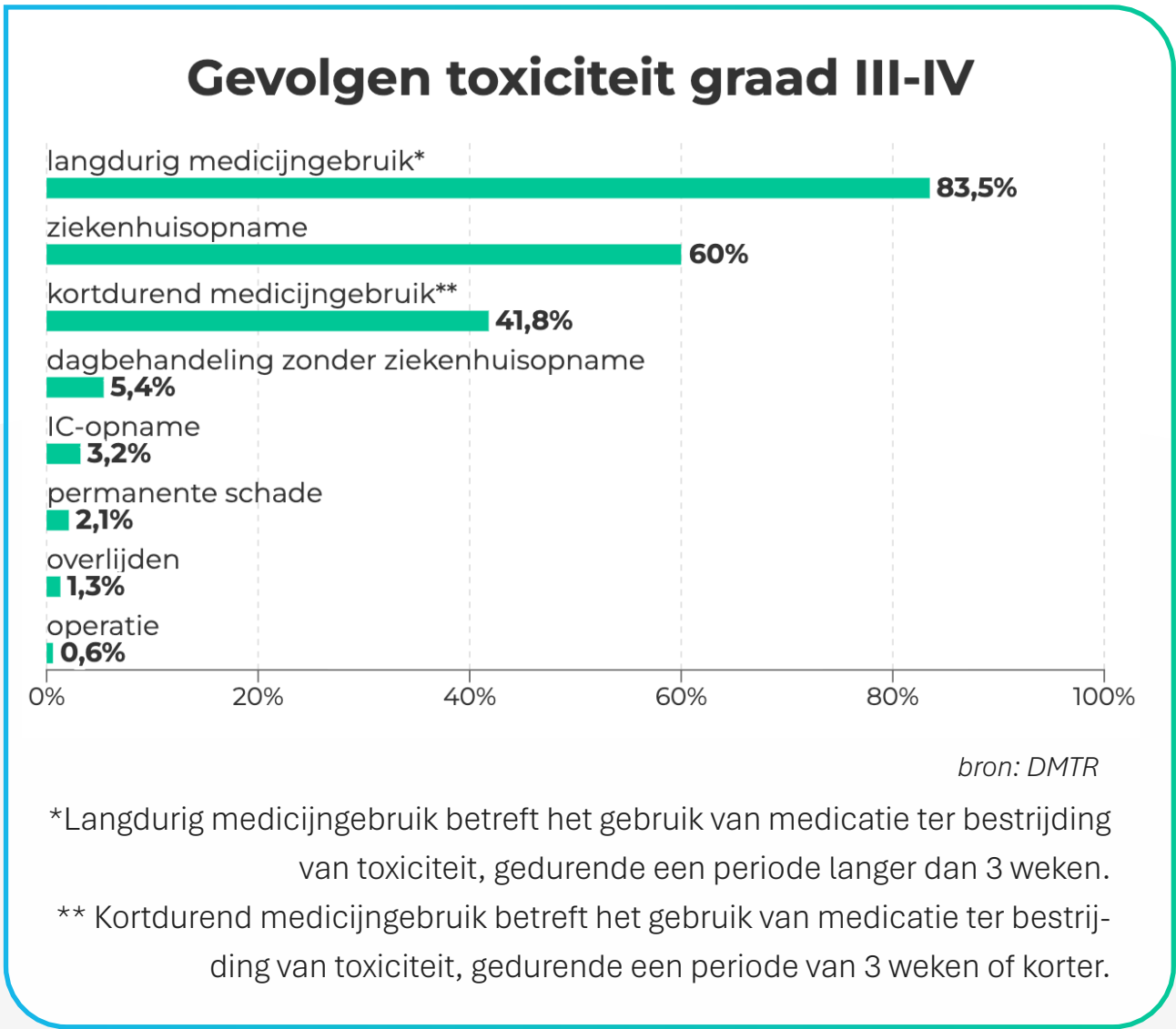
figuur 6 Graad III/IV toxiciteit bij patiënten met irresectabel/gemetastaseerd melanoom behandeld met nivolumab en ipilimumab



figuur 7 Type graad III/IV toxiciteit bij patiënten met irresectabel/gemetastaseerd melanoom behandeld met nivolumab en ipilimumab



figuur 8 Gevolgen graad III/IV toxiciteit bij patiënten met irresectabel/gemetastaseerd melanoom behandeld met nivolumab en ipilimumab





3. UITGAVEN

In dit hoofdstuk per indicatie grafieken de ontwikkelingen in uitgaven in de tijd. Het is mogelijk om van elke grafiek een interactieve versie te bekijken en de data te downloaden naar een csv-bestand. In een interactieve grafiek kunt u zelf informatie verkennen door bijvoorbeeld te hoveren voor extra details, in en uit te zoomen, of waar mogelijk verder te filteren.

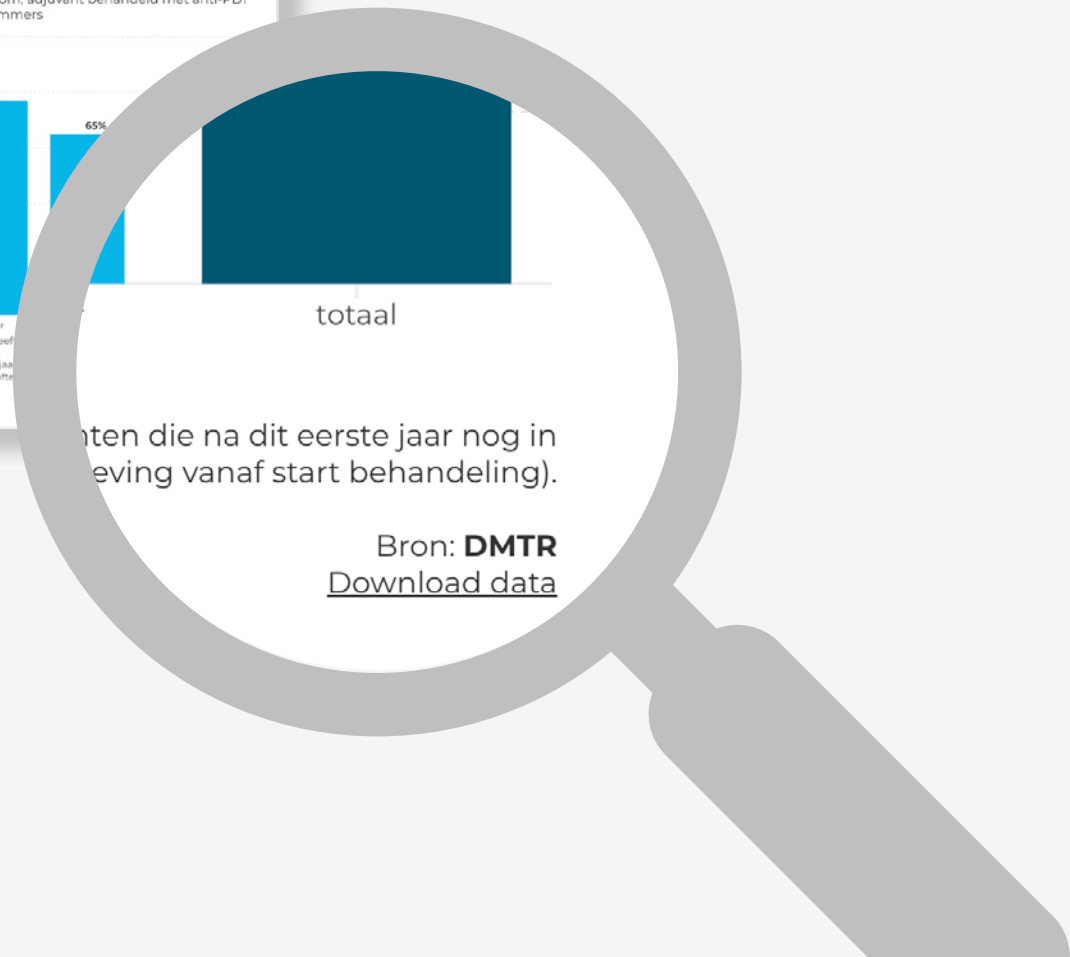
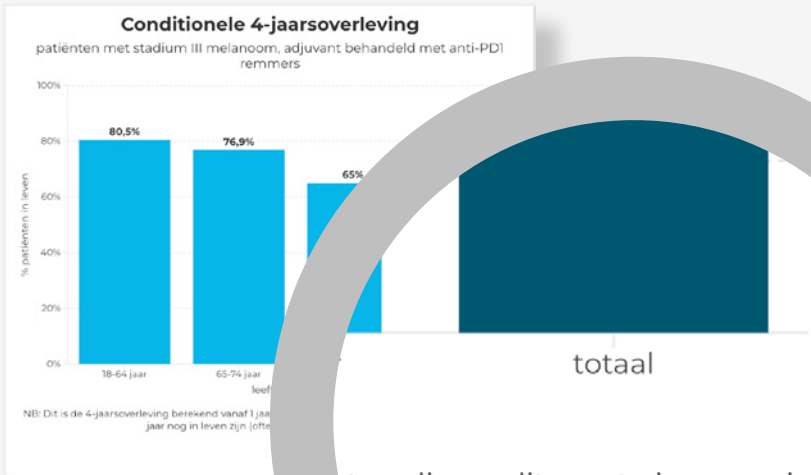
Naar de interactieve grafiek:

Klik op de blauw/groene knop onder of naast de grafiek.



Data downloaden:

Klik op de ‘download data’-link rechtsonderaan de **interactieve** grafiek.

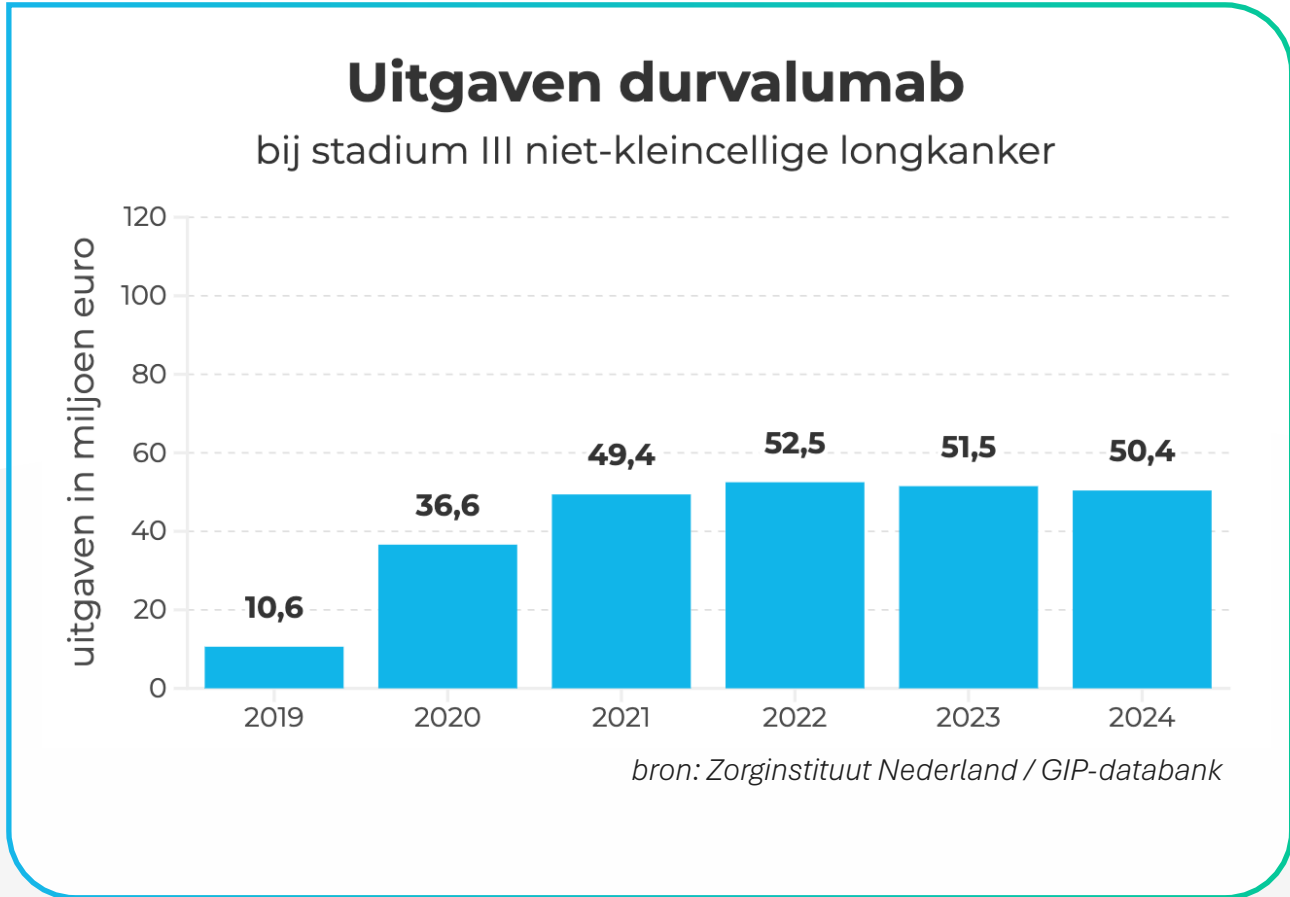


patiënten die na dit eerste jaar nog in overleving vanaf start behandeling).

Bron: **DMTR**
[Download data](#)

Op basis van de declaratiedata uit de GIP-databank zijn de uitgaven aan immuuntherapie per indicatie en per jaar berekend (zie [Methode](#)). Het is belangrijk om te benadrukken dat prijsonderhandelingen vanuit het ministerie van VWS en de ziekenhuizen niet openbaar bekend zijn, en daarom niet konden worden meegenomen in de berekening. De weergegeven uitgaven zijn daarom een overschatting van de daadwerkelijke uitgaven. De cijfers geven echter wel een goed beeld van de ontwikkelingen in de tijd per indicatie.

figuur 1 Uitgaven aan durvalumab bij stadium III NSCLC, 2019 t/m 2024

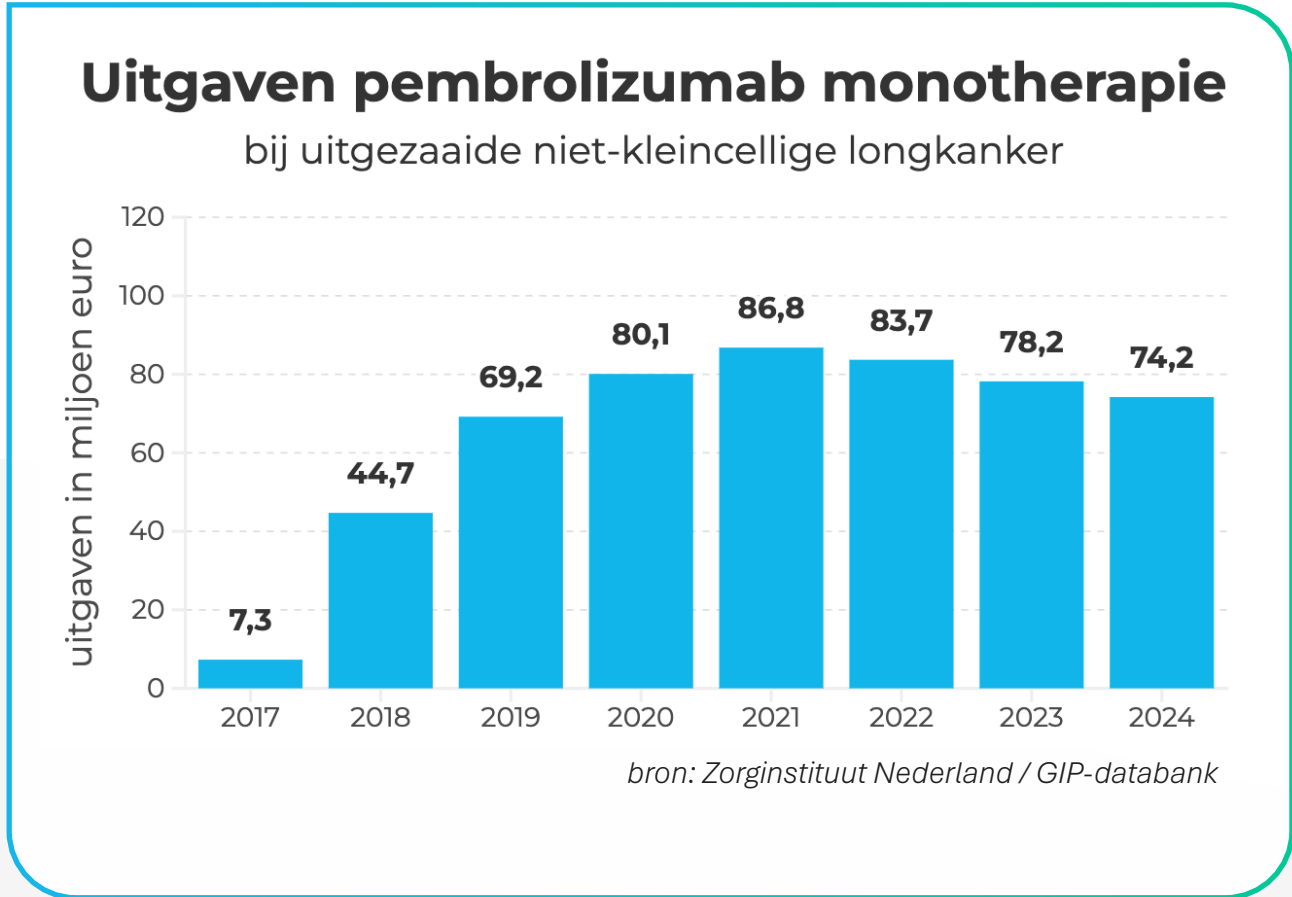


Niet-kleincellige longkanker

De uitgaven aan geneesmiddelen bij niet-kleincellige longkanker waren in 2023 als volgt:

- €51,5 miljoen voor durvalumab bij stadium III. In 2018 zijn er geen uitgaven gedeclareerd, aangezien durvalumab toen beschikbaar was via een early access programma.
- €78,2 miljoen voor pembrolizumab monotherapie bij stadium IV.
- €96,0 miljoen voor pembrolizumab in combinatie met chemotherapie bij stadium IV (waarvan ruim €2 miljoen aan chemotherapie).

figuur 2 Uitgaven aan pembrolizumab bij stadium IV NSCLC, 2017 t/m 2024

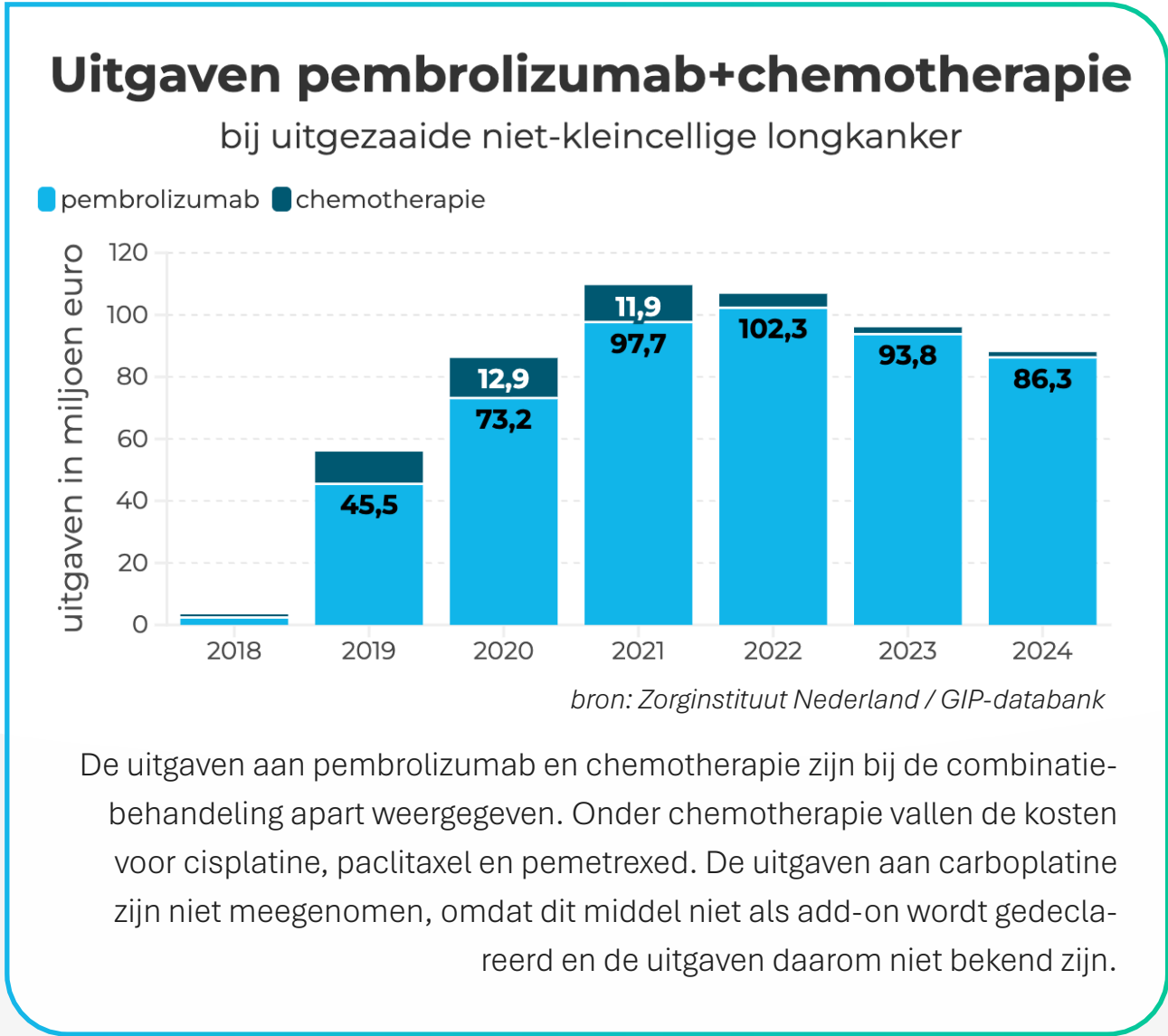


De uitgaven aan zowel pembrolizumab monotherapie als pembrolizumab in combinatie met chemotherapie bij stadium IV zijn licht gedaald sinds 2021.

NB: voor alle uitgaven grafieken geldt het volgende:

- Voor 2024 is circa 99% van de declaraties verwerkt.
- (Vertrouwelijke) kortingen op de prijzen zijn niet bekend, en daardoor niet meegenomen in de analyses.

figuur 3 Uitgaven aan pembrolizumab en chemotherapie bij stadium IV NSCLC, 2018 t/m 2024



Melanoom

Bij melanoom werd in 2023 uitgegeven:

- €20,2 miljoen aan anti-PD1 remmers in de adjuvante setting.
- €24,1 miljoen aan anti-PD1 remmers bij irresectabel/gemetastaseerd melanoom.
- €32,3 miljoen aan nivolumab en ipilimumab bij irresectabel/gemetastaseerd melanoom.

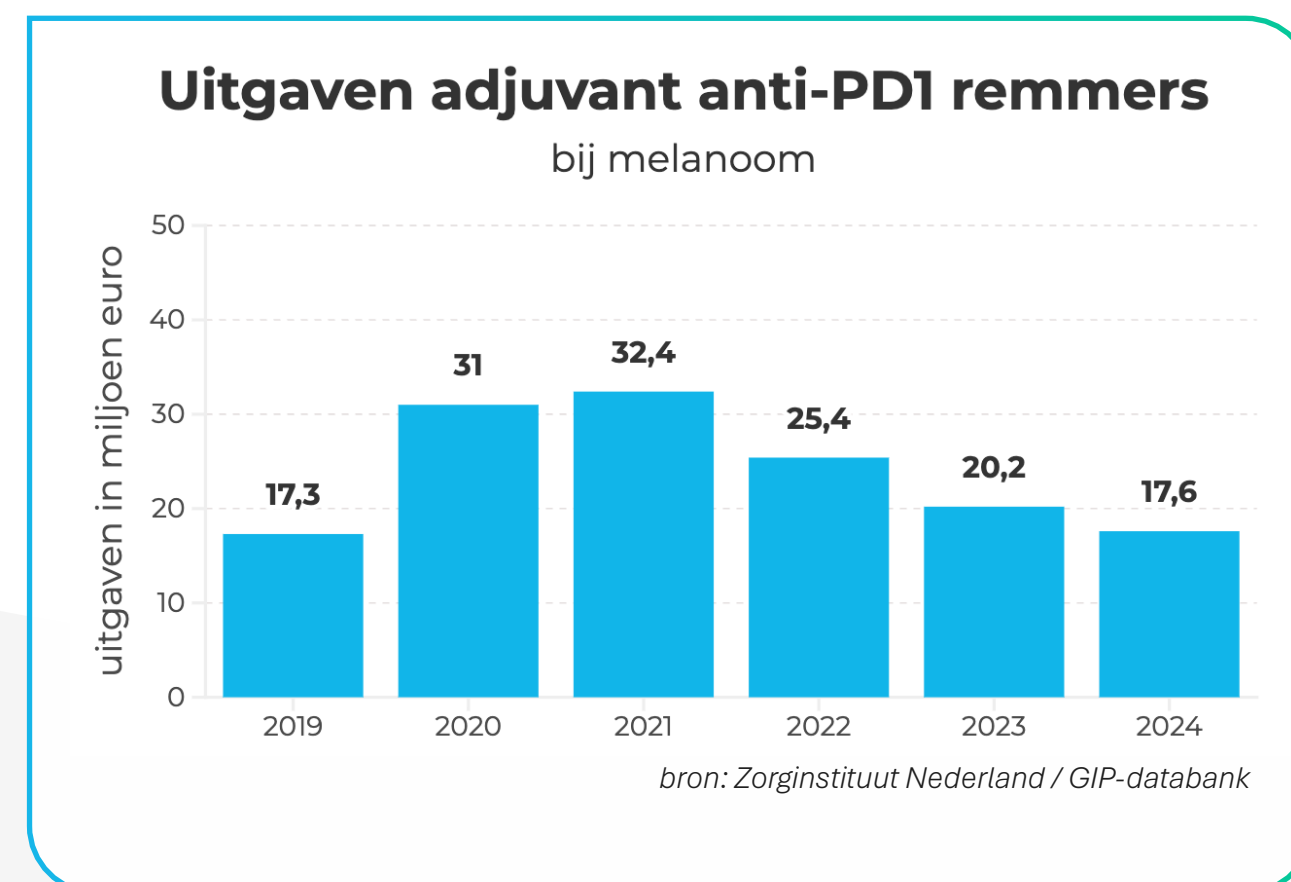
De uitgaven aan deze laatste groep zijn gestaag gestegen, terwijl de uitgaven aan anti-PD1 remmers bij irresectabel/gemetastaseerd melanoom tot 2020 zijn gedaald, maar daarna grotendeels gelijk zijn ge-

bleven. Dit lijkt te komen door een lichte afname in het gebruik van anti-PD1 monotherapie in de gevorderde setting, ten opzichte van een lichte toename in het gebruik van nivolumab met ipilimumab. Netto resulteert dit in een lichte toename in de uitgaven in de patiëntgroep met gevorderd melanoom, mogelijk vanwege de hogere uitgaven die gepaard gaan met duale immuuntherapie. Ook zijn de uitgaven aan de adjuvante inzet van anti-PD1 remmers de afgelopen jaren flink afgenomen, met ruim €12 miljoen sinds 2021.

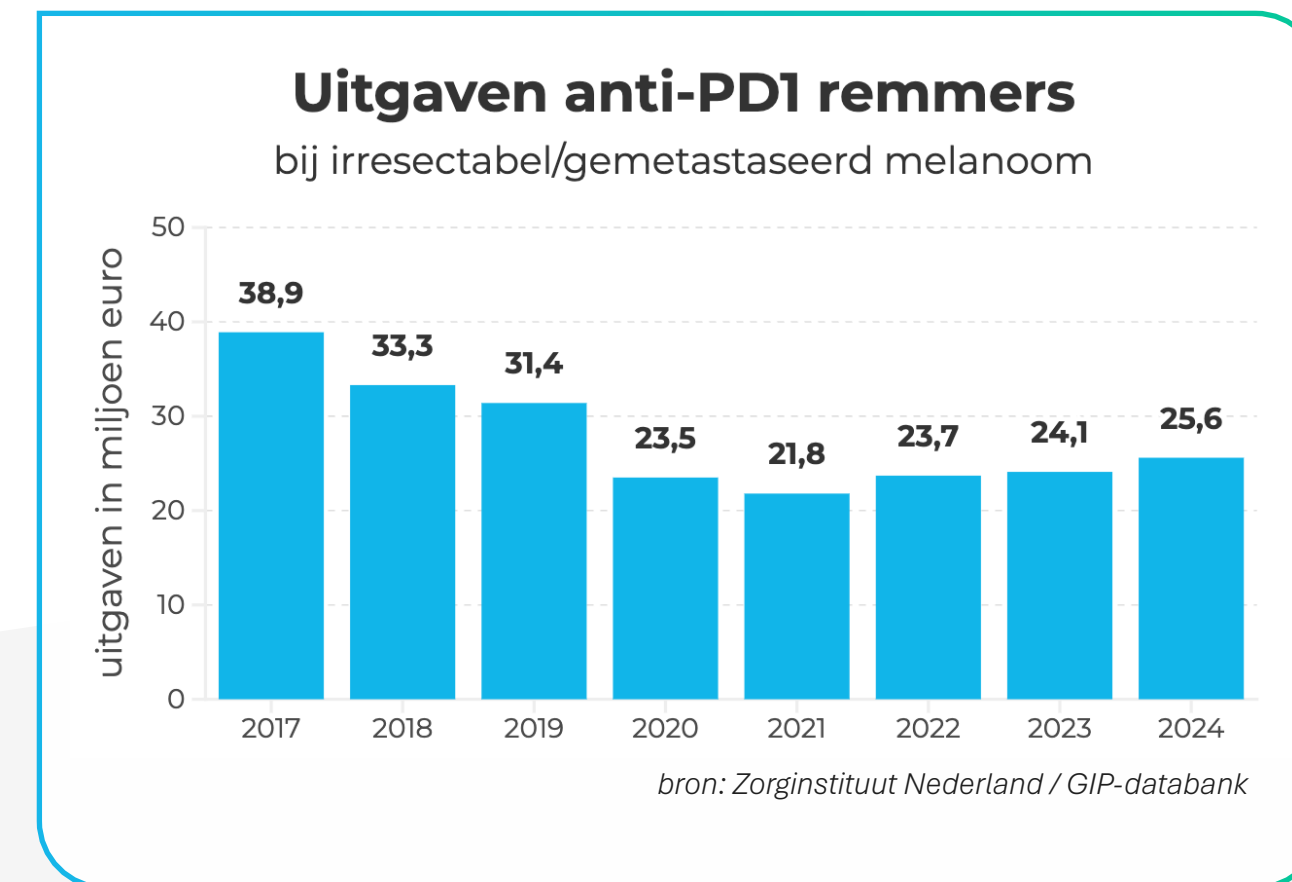
De daling van de uitgaven bij bepaalde indicaties kan, naast fluctuaties in het aantal behandelde patiënten per jaar, mogelijk deels

worden verklaard door het advies voor hybride doseren van pembrolizumab en nivolumab dat in 2021 is uitgebracht door de NVMO³⁴. De uitkomsten van doelmatigheidsstudies kunnen bijdragen aan het verlagen van de dosering met behoud van effectiviteit, en daarmee ook zorgen voor een verlaging van de uitgaven aan immuuntherapie. In Nederland wordt onder andere onderzoek gedaan naar optimale dosering van pembrolizumab bij gevorderde longkanker in de Dedication-1 studie³⁵. Ook liet de NADINA-studie bij melanoom zien dat de veel kortere neoadjuvante behandeling met immuuntherapie (immuuntherapie vóór de operatie) effectiever is vergeleken met adjuvante behandeling³⁶.

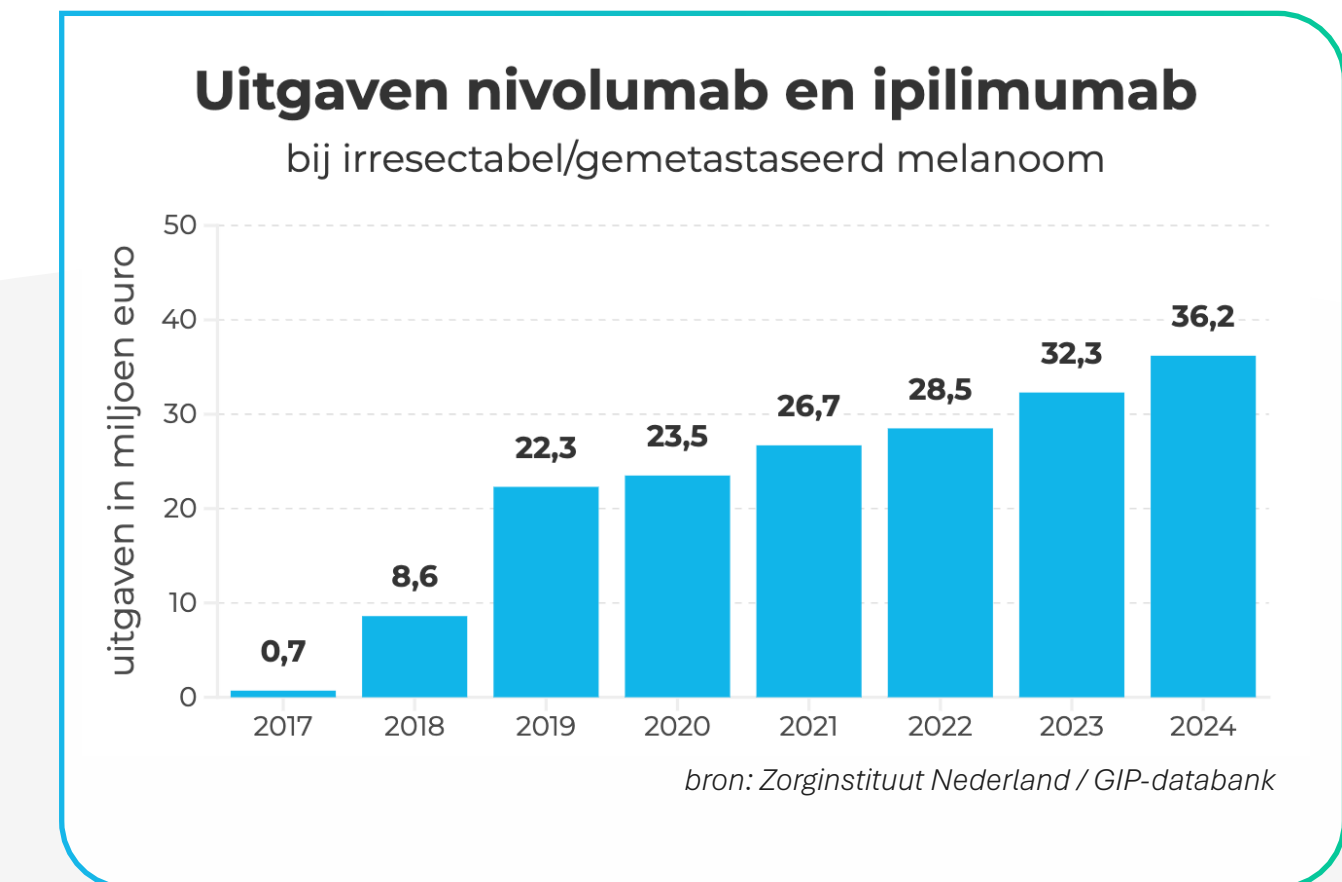
figuur 4 Uitgaven aan adjuvant gebruik anti-PD1 remmers bij melanoom, 2019 t/m 2024



figuur 5 Uitgaven aan anti-PD1 remmers bij irresectabel/gemetastaseerd melanoom, 2017 t/m 2024



figuur 6 Uitgaven aan nivolumab en ipilimumab bij irresectabel/gemetastaseerd melanoom, 2017 t/m 2024





4. DISCUSSIE

Dit rapport bevat een analyse van praktijkdata over de behandeling met immuuntherapie bij niet-kleincellige longkanker en melanoom. De cijfers bieden waardevolle informatie over (langetermijn) uitkomsten bij immuuntherapie, die aanknopingspunten kunnen bieden voor verder onderzoek naar passende zorg. De gegevens zijn uitsluitend beschrijvend van aard en kunnen niet worden gebruikt voor vergoedingsbeslissingen.

Gunstige overleving na immuuntherapie

De resultaten laten zien dat een deel van de behandelde patiënten, ook 75-plussers, langdurig overleeft na een behandeling met immuuntherapie. Dit is ook terug te zien in de conditionele overleving; deze is relatief gunstig bij alle leeftijdsgroepen, wat perspectief biedt voor langdurige ziektestabilisatie of in sommige gevallen zelfs genezing.

De overlevingsuitkomsten wijken niet sterk af van wat in klinische trials is gevonden, wat erop duidt dat in de klinische praktijk over het algemeen een goede selectie van patiënten plaatsvindt voor de behandeling. De overleving bij oudere behandelde patiënten ligt gemid-

deld lager dan bij behandelde patiënten jonger dan 75 jaar. Oudere patiënten hebben echter standaard, behandeld of onbehandeld, een lagere levensverwachting dan jongere patiënten. In dit rapport geven we de absolute overleving weer, waarbij niet is gecorrigeerd voor de levensverwachting van de algemene bevolking per geslacht en leeftijdsgroep. Hier is voor gekozen zodat de resultaten de prognose weergeven zoals die zich in de klinische praktijk voordoet voor patiënten in verschillende leeftijdsgroepen die zijn behandeld met immuuntherapie. Wanneer we hadden gekozen voor het weergeven van de relatieve overleving, waarbij wel wordt gecorrigeerd voor de algemene levensverwachting, worden de verschillen tussen leeftijdsgroepen doorgaans kleiner. Leeftijd is echter niet de enige factor die invloed heeft op verschillen in behandel-effect tussen verschillende leeftijdsgroepen, oudere patiënten hebben bijvoorbeeld doorgaans meer comorbiditeiten. Een analyse van het daadwerkelijke behandel-effect in de verschillende leeftijdsgroepen is in deze observationele data echter methodologisch complex en valt buiten de scope van dit rapport.

Niet voor iedere patiënt de oplossing

Tegelijkertijd laten de overlevingscijfers in de eerste jaren na de start met de behandeling zien dat ook een grote groep patiënten binnen relatief korte tijd komt te overlijden. Dit benadrukt dat langdurige ziektestabilisatie lang niet voor alle patiënten haalbaar is, en dat de tijdige inzet van palliatieve zorg naast ziektegerichte behandeling essentieel blijft. Bovendien is behandeling met immuuntherapie niet zonder risico's, hoewel de resultaten bij melanoom laten zien dat de toxiciteit vele malen groter is bij duale immuuntherapie vergeleken met monotherapie. De cijfers benadrukken het belang van verdiepend onderzoek naar welke patiënten daadwerkelijk baat hebben bij immuuntherapie, zodat deze behandeling zo gericht mogelijk kan worden ingezet. Praktijkdata kunnen waardevolle ondersteuning bieden in de spreekkamer: real-world uitkomsten maken het mogelijk om behandelopties beter te bespreken, realistische verwachtingen te schetsen en keuzes te maken die aansluiten bij de wensen van de patiënt. Informatie over kwaliteit van leven en het actief inzetten van proactieve zorgplanning is hierbij cruciaal. Meer informatie over de data van DICA en IKNL en mogelijkheden om deze aan te vragen voor onderzoek is [hier](#) te vinden.

Veranderingen in de praktijk

Het rapport geeft ook inzicht in de inzet van immuuntherapie in de praktijk. Bij verschillende indicaties blijkt het percentage patiënten dat de volledige behandelduur afrondt in de praktijk lager te zijn dan in de klinische trials, wat te maken kan hebben met toxiciteit, ziekteprogressie of overlijden. Op basis van deze cijfers kunnen geen conclusies worden getrokken over of dit invloed heeft op de effectiviteit.

Daarnaast valt op dat het gebruik van immuuntherapie bij oudere patiënten toeneemt naarmate de behandeling langer beschikbaar is, wat duidt op een verschuiving in behandelpraktijk en selectiecriteria. Dit hangt mogelijk samen met het breder inzetten van immuuntherapie bij kwetsbaardere patiëntgroepen, doordat men in de loop der tijd meer vertrouwd is geraakt met de (relatief beperkte) toxiciteit in de praktijk. Daarbij is de toegang tot deze medicijnen over de tijd verbeterd, doordat de middelen in meer ziekenhuizen beschikbaar kwamen.

Het veranderen van de behandelde populatie over de tijd benadrukt het belang van real-world monitoring van de inzet en de uitkomsten van behandelingen in een steeds meer diverse patiëntpopulatie. Het was lastiger te bepalen of de performance status van de behandelde populatie verandert over de tijd, doordat (met name in de eerdere jaren) gegevens over de performance status relatief vaak ontbreken. Ook is er niet voldoende real-world data beschikbaar om het effect van behandeling met immuuntherapie op kwaliteit van leven te onderzoeken. Vroegtijdige afstemming met relevante stakeholders, zoals zorgverleners en patiënten, over de benodigde data voor behandelbeoordelingen blijft essentieel om te waarborgen dat deze informatie beschikbaar en bruikbaar is.



Real-world data versus klinische trials

De overlevings- en toxiciteitsuitkomsten in dit rapport geven inzicht in de (langetermijn)effecten van immuuntherapie in de dagelijkse praktijk. De resultaten vormen een aanvulling op de uitkomsten uit de registratiestudies die in de blauwe kaders zijn weergegeven, maar kunnen niet één-op-één hiermee worden vergeleken. Klinische trials worden gerandomiseerd uitgevoerd in een gecontroleerde setting, met strikte selectiecriteria en gestandaardiseerde follow-up. In de dagelijkse praktijk is de behandelde populatie diverser, bijvoorbeeld wat betreft leeftijd, comorbiditeit en performance status. Daarnaast zijn de analyses in dit rapport beschrijvend van aard en beperkt tot behandelde patiënten; er is geen vergelijking gemaakt met een onbehandelde controlegroep, aangezien een dergelijke analyse complexe methodologie en specifieke data-eisen voor zorgvuldige correctie voor confounding vereist, wat buiten de scope van dit rapport valt. Daardoor kunnen verschillen in uitkomsten tussen verschillende patiëntgroepen in dit rapport samenhangen met patiënt- en ziektekenmerken, zonder dat dit noodzakelijkerwijs betekent dat het effect van de behandeling verschilt. Tegelijkertijd laten de real-world data uit dit rapport uitkomsten zien van immuuntherapie buiten de context van een klinische trial, en bieden ze waardevolle prognostische informatie over overleving en toxiciteit, onder andere bij groepen patiënten die in klinische studies vaak ondervertegenwoordigd zijn.



5. TOEKOMSTPERSPECTIEF

De komende jaren zal het aantal patiënten met kanker naar verwachting blijven stijgen, mede door de dubbele vergrijzing.³⁷ Tegelijkertijd breidt het aantal beschikbare geneesmiddelen en het indicatiegebied van immuuntherapie zich snel uit, zowel naar eerdere lijnen van behandeling als naar nieuwe tumorsoorten¹. Dit betekent dat steeds meer patiënten in aanmerking komen voor immuuntherapie, wat gevolgen zal hebben voor de druk op het zorgpersoneel en de zorguitgaven.

De juiste patiënten selecteren

Immuuntherapie is niet voor iedereen de juiste oplossing. Patiënten bij wie het effect van deze behandelingen beperkt is, worden wél blootgesteld aan de behandellast en mogelijke bijwerkingen. Daarmee groeit de behoefte aan beter inzicht in welke patiënten daadwerkelijk profiteren van deze behandelingen, én hoe deze behandelingen zo doelmatig mogelijk kunnen worden gegeven waardoor de bijwerkingen, kosten en impact op de zorg zo laag mogelijk zijn terwijl de effectiviteit volledig gewaarborgd blijft.

Verzamelen real-world data en PROMs

Het systematisch verzamelen en analyseren van real-world data over effectiviteit, behandelduur en bijwerkingen, met name ook bij patiëntgroepen die doorgaans niet in klinische studies worden meegenomen, is essentieel om de zorg passend en doelgericht te kunnen inzetten. Uit een eerder onderzoek bleek al dat ook patiënten behoefte hebben aan gepersonaliseerde statistieken.³⁸

Ook het onderzoeken van de kwaliteit van leven via patiëntgerapporteerde uitkomsten (PROMs) verdient nadrukkelijk aandacht. Uit recent onderzoek van de Nederlandse Federatie van Kankerpatiënten (NFK) blijkt zelfs dat de kwaliteit van leven vaak als belangrijker wordt beschouwd dan een langer leven.³⁹ Eerdere studies naar de kwaliteit van leven bij patiënten die langere tijd na de start van immuuntherapie nog leven lieten een wisselend beeld zien.^{40,41,42,43}

Doelmatigheidsstudies

Doelmatigheid moet een centrale rol spelen bij de beoordeling van nieuwe en bestaande therapieën. Op initiatief van de NVMO, samen met NFK en IKNL en andere partijen, wordt er gewerkt aan het [MED-ACT](#) masterprotocol, dat tot doel heeft doelmatigheidsstudies efficiënter en tegen lagere kosten uit te voeren. Dit protocol biedt een belangrijk kader voor het maken van onderbouwde keuzes over de inzet van immuuntherapie. Door real-world data en onderzoeksresultaten van doelmatigheidsstudies te integreren in besluitvorming, kan de inzet van immuuntherapie beter worden afgestemd op het maximaliseren van de waarde voor de patiënt én de samenleving.



METHODE

Databronnen

De gegevens in dit rapport zijn afkomstig uit:

- de Nederlandse Kankerregistratie (NKR), beheerd door IKNL
- de kwaliteitsregistraties van DICA (DLCA-L en de Dutch Medication Audit (DMA) voor longkanker, DMTR voor melanoom)
- de GIP-databank van Zorginstituut Nederland.

De NKR bevat gegevens van alle patiënten met kanker in Nederland over diagnostiek, patiënt- en tumorkarakteristieken, de behandeling en overleving. In de NKR is voor de meeste kankersoorten geen (complete) informatie vastgelegd over behandelingen die worden gegeven na de initiële behandeling volgend op diagnose. In dit rapport zijn daarom enkel de patiënten geselecteerd die immuuntherapie hebben ontvangen als onderdeel van de initiële behandeling.

De kwaliteitsregistraties van het Dutch Institute for Clinical Auditing (DICA) bieden gedetailleerde klinische informatie over specifieke patiëntgroepen. Voor longkanker is informatie over het klinisch stadium uit de DLCA-L gebruikt; aanvullende gegevens over de behandelduur voor longkanker zijn afkomstig uit de DMA. De DMA bevat informatie over zorgactiviteiten die zijn vastgelegd via diagnose-behandelcom-

binaties (DBC's) en add-on declaraties, waarbij DBC's het volledige zorgtraject rondom een diagnose beschrijven en add-ons specifiek betrekking hebben op de inzet en declaratie van dure geneesmiddelen. Voor melanoom is de DMTR benut, inclusief gegevens over de behandeling. Daarmee vormen de DICA-registraties een waardevolle aanvulling op de NKR, in het bijzonder voor analyses die meer gedetailleerde behandelgegevens vereisen.

De GIP-databank bevat onder andere declaratiegegevens per kalenderjaar voor alle add-on geneesmiddelen. Dit zijn geneesmiddelen die door het ziekenhuis worden verstrekt, waarvan de kosten gemiddeld meer dan €1.000 per patiënt per jaar bedragen en die apart gedeclareerd worden naast een diagnosebehandelcombinatie (DBC). De uitgaven betreffen de door zorgverzekeraars aan zorgaanbieders vergoede kosten. De declaratiegegevens in de GIP-databank zijn gebaseerd op de prijs van het geneesmiddel exclusief (vertrouwelijke) kortingsafspraken. In de GIP-databank zijn zowel de totale jaarlijkse uitgaven als het totaal aantal declaraties per indicatie van een add-on middel binnen een kankersoort bekend. Het aantal declaraties zijn in dit rapport niet meegenomen, omdat bij sommige indicaties in een bepaald jaar meerdere indicatiecodes worden gebruikt, waardoor

het onduidelijk is hoe het aantal declaraties relateert aan het aantal patiënten. De totale uitgaven konden wel worden bepaald.

Algemene uitgangspunten

- Patiënten met een leeftijd < 18 jaar zijn geëxcludeerd.
- De meeste patiëntkenmerken zijn gemeten bij diagnose. De performance status is gemeten vóór de start van de eerste behandeling. In het geval van durvalumab is dit dus de performance status voor de start van de chemoradiotherapie, die af kan wijken van de performance status voor de start van durvalumab.
- Voor de stadiëring van tumoren is de 8e editie van de TNM-classificatie (UICC/AJCC) gebruikt voor zowel longkanker als melanoom.
- Bij melanoom is enkel melanoom van de huid (cutaan melanoom) en melanoom van unknown primary meegenomen.
- Voor de indicaties bij niet-kleincellige longkanker is de totale incidentie van de ziektebeelden weergegeven op basis van gegevens uit de NKR over het totaal aantal patiënten vóór behandeling met immuuntherapie. Hieruit kan worden bepaald welk deel van de patiënten is behandeld met immuuntherapie in de eerste behandellijn. Voor de indicaties bij melanoom ontbreken deze gegevens, waardoor dit niet kon worden weergegeven.

Afbakening indicaties

In dit rapport zijn zes indicaties onderzocht:

- **Durvalumab als consolidatietherapie na chemo-radiotherapie bij stadium III niet-kleincellige longkanker:**

Patiënten met een primaire diagnose stadium III niet-kleincellige longkanker, gediagnosticeerd in de periode 2018-2023, die in de initiële behandeling na chemo-radiotherapie durvalumab monotherapie hebben ontvangen. Patiënten zijn geëxcludeerd wanneer zij tijdens de initiële behandeling een chirurgische of andere systemische behandeling hebben gehad. Mogelijk hebben geïnccludeerde patiënten wel in een latere behandellijn nog andere behandelingen ontvangen.

- **Pembrolizumab monotherapie bij stadium IV niet-kleincellige longkanker:**

Patiënten met een primaire diagnose stadium IV niet-kleincellige longkanker, gediagnosticeerd in de periode 2017-2023, die als initiële behandeling pembrolizumab monotherapie hebben ontvangen. Patiënten die tijdens de initiële behandeling een andere systemische therapie hebben gehad zijn geëxcludeerd. Mogelijk hebben geïnccludeerde patiënten wel in een latere behandellijn nog andere behandelingen gehad.

- **Pembrolizumab met chemotherapie bij stadium IV niet-kleincellige longkanker:**

Patiënten met een primaire diagnose stadium IV niet-kleincellige longkanker, gediagnosticeerd in de periode 2018-2023, die als initiële behandeling pembrolizumab kregen met gelijktijdige start van tenminste één van de chemotherapieën pemetrexed, cisplatine, carboplatine en (nab-)paclitaxel. Patiënten die tijdens de initiële behandeling een andere systemische therapie hebben gehad zijn geëxcludeerd. Mogelijk hebben geïnccludeerde patiënten wel in een latere behandellijn nog andere behandelingen gehad.

- **Adjuvante inzet van anti-PD1 remmers bij stadium III melanoom:**

Patiënten met stadium III melanoom van de huid of onbekende primaire lokalisatie, gediagnosticeerd in de periode 2019-2023, die na chirurgie in hun initiële behandeling pembrolizumab of nivolumab monotherapie hebben ontvangen. Patiënten die tijdens de initiële behandeling een andere systemische therapie hebben gehad zijn geëxcludeerd. Mogelijk hebben geïnccludeerde patiënten wel in een latere behandellijn nog andere behandelingen gehad.

- **Anti-PD1 monotherapie bij irresectabel stadium III of gemetastaseerd melanoom:**

Patiënten met irresectabel stadium III stadium IV melanoom van de huid of onbekende primaire lokalisatie, gediagnosticeerd in de periode 2017-2023 met pembrolizumab of nivolumab monotherapie als initiële behandeling. Patiënten met stadium IV die na volledige resectie met adjuvante immuuntherapie behandeld zijn, zijn geëxcludeerd. Ook zijn patiënten geëxcludeerd die tijdens de initiële behandeling een andere systemische therapie hebben gehad. Mogelijk hebben geïnccludeerde patiënten wel in een latere behandellijn nog andere behandelingen gehad.

- **Immuuntherapie met een combinatie van nivolumab en ipilimumab bij irresectabel stadium III of gemetastaseerd melanoom:**

Patiënten met irresectabel stadium III of stadium IV melanoom van de huid of onbekende primaire lokalisatie, gediagnosticeerd in de periode 2017-2023 met een combinatie van nivolumab met ipilimumab (met dezelfde startdatum) als initiële behandeling. Patiënten met stadium IV die na volledige resectie met adjuvante immuuntherapie behandeld zijn, zijn geëxcludeerd. Ook zijn patiënten geëxcludeerd die tijdens de initiële behandeling een andere systemische therapie hebben gehad. Mogelijk hebben geïnccludeerde patiënten wel in een latere behandellijn nog andere behandelingen gehad.

(Conditionele) overleving

De informatie over de overleving is voor longkanker afkomstig uit de NKR en voor melanoom uit de DMTR. Net als doorgaans in klinische trials is de absolute (niet relatieve) overleving weergegeven. Dat betekent dat er niet is gecorrigeerd voor de levensverwachting in de algemene bevolking. De overleving is berekend vanaf de start van de behandeling met immuuntherapie. Voor de overlevingsanalyses bij longkanker op basis van de NKR was tot en met 31 januari 2026 bekend of patiënten op dat moment nog in leven waren of inmiddels waren overleden. Voor de overlevingsanalyses bij melanoom op basis van de DMTR is dit maart 2026. Voor de berekening van de 5-jaars-overleving is alle beschikbare follow-updata gebruikt. Ook patiënten die minder dan vijf jaar vóór deze peildatum zijn gestart met de behandeling of bijvoorbeeld tijdens de follow-up periode zijn geëmigreerd, zijn meegenomen in de analyse: hun kortere follow-up telt mee voor de berekening van de overleving in de eerste jaren van de overlevings-curve. Bij de overlevingsanalyses is per jaar weergegeven hoeveel patiënten op dat moment nog ‘at risk’ zijn, oftewel, nog gevolgd worden binnen de analyse en die nog niet zijn overleden. Bij iedere indicatie is de mediane follow-up periode weergegeven, die is berekend met de reverse Kaplan-Meier methode. De conditionele overleving is berekend op basis van de overleving. Hierbij is gekozen voor een conditionele 3-jaarsoverleving van patiënten die twee jaar na de start van de behandeling nog in leven waren, wanneer de maximale aanbevolen behandelduur volgens de richtlijn twee jaar is. Wanneer de aanbevolen behandelduur maximaal één jaar betrof, is gekozen voor een conditionele 4-jaarsoverleving van patiënten die één jaar na start van de behandeling nog in leven waren.

Behandelduur

De informatie over behandelduur is afkomstig uit de DICA Kwaliteits-registraties. Voor longkanker is gebruikgemaakt van de DMA-data en voor melanoom van de DMTR-data. Patiënten bij wie de startdatum van de systemische behandeling ontbreekt, zijn geëxcludeerd. In het geval van pembrolizumab en chemotherapie bij niet-kleincellige longkanker geldt dat de einddatum van de laatste toediening van één van deze middelen wordt gebruikt voor het berekenen van de behandelduur. Voor de indicatie nivolumab en ipilimumab bij melanoom is apart gekeken naar het aantal kuren van de combinatiebehandeling, alsook naar de behandelduur inclusief de onderhoudsbehandeling van nivolumab. In de analyses van de behandelduur zijn ook patiënten meegenomen die tijdens de geanalyseerde periode overleden zijn, aangezien niet exact vast te stellen is wanneer het staken van de behandeling gerelateerd is aan overlijden of wanneer er een andere reden is.

Voor niet-kleincellige longkanker is de behandelduur berekend op basis van de startdatum van de systemische therapie en de datum van de laatste gift. Als een patiënt op het moment van analyse nog onder behandeling was, is de behandelduur hierop gecensureerd. Patiënten bij wie de start- en stopdatum op dezelfde dag was, zijn meegenomen met een behandelduur van 0 maanden. Nota bene: omdat carboplatine geen add-on middel is en daarom niet in de DMA is geregistreerd, is het mogelijk dat patiënten met enkel carboplatine (zonder toevoeging van paclitaxel of pemetrexed) bij deze analyse onterecht zijn ingedeeld in de pembrolizumab-monotherapie groep in plaats van de pembrolizumab-chemotherapie groep. Daarnaast zijn patiënten met een verwijzing, evenals patiënten met een incompleet behandelpad (waarbij het initiële behandeltraject in de registratie ontbrak, waardoor niet met zekerheid kon worden vastgesteld wat de initiële behandeling was) uitgesloten. In totaal betrof dit circa 15-20% van de patiënten.

Voor melanoom is de behandelduur bepaald op basis van de startdatum tot aan de datum van de laatste gift van de systemische therapie. Als de datum van de laatste gift (nog) niet bekend was, is nagegaan of er een volgende behandellijn is gestart, waarbij de startdatum dan als surrogaat-stopdatum van de voorgaande lijn is gebruikt. Als deze informatie ook niet beschikbaar was, is de behandelduur bepaald tot het moment van laatste contact, verlies aan follow-up of overlijden.

Toxiciteit

De informatie over graad III/IV-toxiciteit bij melanoom komt uit de DICA-kwaliteitsregistratie (DMTR). Hierin is geregistreerd of een patiënt graad III/IV-toxiciteit heeft ervaren door de systemische behandeling, welk type toxiciteit dit was en wat de gevolgen hiervan waren. De gegevens over toxiciteit betreffen, indien beschikbaar, data over een periode van maximaal tien jaar vanaf het eerste bezoek van de patiënt bij het melanoomcentrum.

Uitgaven

De informatie onder het kopje ‘Uitgaven’ is afkomstig uit de GIP-databank. Per indicatie zijn de volgende indicatiecodes meegenomen:

- Durvalumab als consolidatietherapie bij longkanker: 2718
- Pembrolizumab monotherapie bij longkanker: 1401
- Pembrolizumab met chemotherapie bij longkanker: 144, 1478, 2633, 2636, 2684, 2685
- Adjuvante immuuntherapie bij stadium III melanoom: 1626, 2656, 3104, 3223
- Immuuntherapie met nivolumab of pembrolizumab monotherapie bij uitgezaaid melanoom: 397, 434, 1567
- Immuuntherapie met een combinatie van nivolumab en ipilimumab bij uitgezaaid melanoom: 622, 1603, 3222



REFERENTIES

- 1 **Horizonscan geneesmiddelen.** Geraadpleegd op 18-06-2025
- 2 **IKNL** (2021). Immunotherapie verdubbelt overleving voor bepaalde patiënten met uitgezaaide longkanker.
- 3 **IKNL** (2020). Overleving van patiënten met gemetastaseerde dikkedarmkanker met dMMR.
- 4 **Boutros, A., et al.** (2021). Health-related quality of life in cancer patients treated with immune checkpoint inhibitors in randomised controlled trials: A systematic review and meta-analysis. *European Journal of Cancer*, 159, 154-166.
- 5 **Pala, L., et al.** (2022). Association of anticancer immune checkpoint inhibitors with patient-reported outcomes assessed in randomized clinical trials: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Network Open*, 5(8), e2226252-e2226252.
- 6 Integraal Zorgakkoord: Samen werken aan gezonde zorg. (2022).
- 7 **NZA** (2024). Kerncijfers intramurale dure geneesmiddelen. Periode 2018 t/m 2022 en voorlopige cijfers over 2023.
- 8 **Zorginstituut Nederland** (2024). Signalement Passende zorg voor mensen met kanker: waardegedreven oncologische zorg.
- 9 **Spigel, D. R., et al.** (2022). Five-Year Survival Outcomes From the PACIFIC Trial: Durvalumab After Chemoradiotherapy in Stage III Non–Small-Cell Lung Cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 40, 1301-1311.
- 10 **Girard, N., et al.** (2026). Real-world 5-year outcomes with durvalumab after chemoradiotherapy in unresectable stage III NSCLC. *ESMO Open*, 11(2), 106070.
- 11 **Antonia, S. J., et al.** (2017). Durvalumab after chemoradiotherapy in stage III non–small-cell lung cancer. *New England Journal of Medicine*, 377(20), 1919-1929.
- 12 **Spigel, D. R., et al.** (2022). Five-year survival outcomes from the PACIFIC trial: durvalumab after chemoradiotherapy in stage III non–small-cell lung cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 40(12), 1301-1311.
- 13 **Wu, Y. L., et al.** (2025). PACIFIC-5: a phase III clinical trial of consolidation durvalumab in patients with unresectable stage III NSCLC and no progression after concurrent or sequential chemoradiotherapy. *Journal of Hematology & Oncology*, 18, Article 111.
- 14 **Garassino, M. C., et al.** (2025). Durvalumab after sequential chemoradiotherapy in unresectable stage III non-small-cell lung cancer—final analysis from the phase II PACIFIC-6 trial. *ESMO Open*, 10(6), 105071.
- 15 **Reck, M., et al.** (2016). Pembrolizumab versus chemotherapy for PD-L1–positive non–small-cell lung cancer. *New England Journal of Medicine*, 375(19), 1823-1833.
- 16 **Mok, T. S., et al.** (2019). 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. *The Lancet*, 393(10183), 1819-1830.
- 17 **Reck, M., et al.** (2021). Five-year outcomes with pembrolizumab versus chemotherapy for metastatic non–small-cell lung cancer with PD-L1 tumor proportion score $\geq$ 50%. *Journal of Clinical Oncology*, 39(21), 2339-2349.

18 **de Castro Jr, G., et al.** (2023). Five-year outcomes with pembrolizumab versus chemotherapy as first-line therapy in patients with non–small-cell lung cancer and programmed death ligand-1 tumor proportion score ≥1% in the KEYNOTE-042 study. *Journal of Clinical Oncology*, 41(11), 1986-1991.

19 **Gandhi, L., et al.** (2018). Pembrolizumab plus chemotherapy in metastatic non–small-cell lung cancer. *New England Journal of Medicine*, 378(22), 2078-2092.

20 **Paz-Ares, L., et al.** (2018). Pembrolizumab plus chemotherapy for squamous non–small-cell lung cancer. *New England Journal of Medicine*, 379(21), 2040-2051.

21 **Garassino, M. C., et al.** (2023). Pembrolizumab plus pemetrexed and platinum in nonsquamous non–small-cell lung cancer: 5-year outcomes from the phase 3 KEYNOTE-189 study. *Journal of Clinical Oncology*, 41(11), 1992-1998.

22 **Novello, S., et al.** (2023). Pembrolizumab Plus Chemotherapy in Squamous Non–Small-Cell Lung Cancer: 5-Year Update of the Phase III KEYNOTE-407 Study. *Journal of Clinical Oncology*, 41(11) 1999-2006.

23 **Eggermont, A. M., et al.** (2018). Adjuvant pembrolizumab versus placebo in resected stage III melanoma. *New England Journal of Medicine*, 378(19), 1789-1801.

24 **Weber, J., et al.** (2017). Adjuvant nivolumab versus ipilimumab in resected stage III or IV melanoma. *New England Journal of Medicine*, 377(19), 1824-1835.

25 **Eggermont, A. M., et al.** (2022). Five-year analysis of adjuvant pembrolizumab or placebo in stage III melanoma. *NEJM evidence*, 1(11), EVIDoa2200214.

26 **Larkin, J., et al.** (2023). Adjuvant nivolumab versus ipilimumab in resected stage III/IV melanoma: 5-year efficacy and biomarker results from CheckMate 238. *Clinical Cancer Research*, 29(17), 3352-3361.

27 **Robert, C., et al.** (2015). Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation. *New England Journal of Medicine*, 372(4), 320-330.

28 **Robert, C., et al.** (2020). Five-year outcomes with nivolumab in patients with wild-type BRAF advanced melanoma. *Journal of Clinical Oncology*, 38(33), 3937-3946.

29 **Robert, C., et al.** (2015). Pembrolizumab versus ipilimumab in advanced melanoma. *New England Journal of Medicine*, 372(26), 2521-2532.

30 **Robert, C., et al.** (2019). Pembrolizumab versus ipilimumab in advanced melanoma (KEYNOTE-006): post-hoc 5-year results from an open-label, multicentre, randomised, controlled, phase 3 study. *The Lancet Oncology*, 20(9), 1239-1251.

31 **Larkin, J., et al.** (2015). Combined nivolumab and ipilimumab or monotherapy in untreated melanoma. *New England Journal of Medicine*, 373(1), 23-34.

32 **Larkin, J., et al.** (2019). Five-year survival with combined nivolumab and ipilimumab in advanced melanoma. *New England Journal of Medicine*, 381(16), 1535-1546.

33 **Janssen, J. C., et al.** (2024). Safe Stop IPI-NIVO trial: early discontinuation of nivolumab upon achieving a complete or partial response in patients with irresectable stage III or metastatic melanoma treated with first-line ipilimumab-nivolumab–study protocol. *BMC Cancer*, 24(1), 632.

34 **NVMO.** (2021). Doseringadviezen voor nivolumab en pembrolizumab.

35 **Radboud University Medical Center.** Dose Tapering and Early Discontinuation to InCreAse cost-effectiveness Of Immunotherapy for NSCLC (DEDICATION-1) (NCT04909684). *ClinicalTrials.gov*. Geraadpleegd van <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04909684>

36 **Blank, C. U., et al.** (2024). Neoadjuvant nivolumab and ipilimumab in resectable stage III melanoma. *The New England Journal of Medicine*, 391(18), 1696-1708.

37 **IKNL** (2022). Kanker in Nederland – Trends en prognoses tot en met 2032.

38 **IKNL** (2022). Patiënten willen inzicht in overlevingscijfers op maat.

39 **NFK** (2025). Doneer Je Ervaring-peiling - Jouw behandeling tegen kanker, wat vind jij belangrijk?

40 **Candido, W., et al.** (2025). Quality of life, neurocognitive functioning, psychological issues, sexuality and comorbidity more than 2 years after commencing immune checkpoint inhibitor treatment. *Journal for immunotherapy of cancer*, 13(3), e011168.

41 **Mamoor, M., et al.** (2020). Quality of life in long-term survivors of advanced melanoma treated with checkpoint inhibitors. *Journal for Immunotherapy of Cancer*, 8(1), e000260.

42 **Boekhout, A. H., et al.** (2019). Health-related quality of life of advanced melanoma survivors treated with CTLA-4 immune checkpoint inhibition: A matched cohort study. *Annals of Oncology*, 30, v668-v669.

43 **O’Reilly, A., et al.** (2020). An immunotherapy survivor population: health-related quality of life and toxicity in patients with metastatic melanoma treated with immune checkpoint inhibitors. *Supportive Care in Cancer*, 28(2), 561-570.

COLOFON

Auteurs

Lieke van Disseldorp

Femke Jacobs

Yvon Schreuder

Marleen van Kins

Laura Simon

Cato Boreel

Karijn Suijkerbuijk

Wouter van Geffen

Eline Heidenrijk

Nathalie van Schayk

Redactie

Marjon Kranenbarg

Vormgeving

Marja van Vliet – van Beek

*Veel dank aan de vele experts (o.a. onderzoekers, zorgprofessionals en patiëntvertegenwoordigers)
voor hun bijdrage aan de totstandkoming van dit rapport.*

© DICA | IKNL 2026