

# Atezolizumab in combinatie met carboplatine-paclitaxel-bevacizumab als eerstelijns behandeling voor gemetastaseerd niet-plaveiselcelig niet-kleincellig longcarcinoom

## Inleiding

Jaarlijks wordt in Nederland bij ongeveer 10.000 mensen een niet-kleincellig longcarcinoom (NSCLC) gediagnosticeerd. Bij diagnose komt meer dan 50 procent van de patiënten niet meer in aanmerking voor een curatieve behandeling. Daarnaast krijgt 40 tot 50 procent van de patiënten die eerder in opzet curatief zijn behandeld in de loop van de tijd afstandsmetastasen. Voor deze patiënten (WHO-PS 0-2) bestaat de standaard eerstelijns behandeling bij afwezigheid van een EGFR-mutatie of ALK-herschikking uit platinum-bevattende chemotherapie. Voor de patiënten met een PD-L1-expressie van 50 procent of hoger volgens de *tumor proportion score* (TPS) en afwezigheid van een EGFR-mutatie of ALK-herschikking bestaat de standaard eerstelijns behandeling uit pembrolizumab. Recentelijk heeft de commissie BOM een positief advies gegeven voor de combinatie pembrolizumab en chemotherapie voor zowel plaveiselcelcarcinoom van de long als niet-plaveiselcelig NSCLC.<sup>1-2</sup> Doel van de behandeling is verlenging van overleving (OS) met behoud van kwaliteit van leven. De hier te bespreken gerandomiseerde fase III-studie (open label) betreft de vergelijking van het effect van zowel de toevoeging van atezolizumab aan carboplatine-paclitaxel-bevacizumab als het vervangen van bevacizumab door atezolizumab in de combinatie carboplatine-paclitaxel-bevacizumab bij patiënten met gemetastaseerd niet-plaveiselcelig NSCLC.<sup>3-4</sup> Atezolizumab is een antilichaam gericht tegen PD-L1.

## 1. Kankersoort en lijn van behandeling

De in deze publicatie besproken internationale gerandomiseerde driearmige fase III-multicenterstudie (IMpower150) betreft eerstelijns behandeling van fitte patiënten (WHO-PS 0-1) met een gemetastaseerd niet-plaveiselcelig NSCLC. Patiënten met een EGFR-mutatie of ALK-herschikking konden geïnccludeerd worden als ze ziekteprogressie hadden na ten minste 1 behandellijn met een gerichte tyrosinekinaseremmer. In de studie werd het effect van toevoegen van atezolizumab aan carboplatine-paclitaxel-bevacizumab onderzocht. Daarnaast werd gekeken of atezolizumab bevacizumab kan vervangen; deze resultaten zijn echter nog niet gepubliceerd.

## 2. Vergelijking met de referentiebehandeling in Nederland

De Nederlandse richtlijn voor NSCLC stelt dat patiënten met NSCLC zonder EGFR-mutatie of ALK-herschikking met WHO-PS 0-2 in aanmerking komen voor eerstelijns behandeling met platinumbevattende combinatiechemotherapie. Het is aangetoond dat hiermee de OS wordt verlengd. In Nederland is het gebruikelijk om 4 kuren te geven. Ten tijde van start van de inclusie in de IMpower150-studie was de controlebehandeling (carboplatine-paclitaxel-bevacizumab) ook een van de standaardbehandelingsmogelijkheden in Nederland voor niet-plaveiselcelig NSCLC. In 2017 heeft de commissie BOM een positieve beoordeling gegeven voor eerstelijns behandeling met pembrolizumab →

voor patiënten met gevorderd of gemetastaseerd NSCLC met een hoge PD-L1-expressie (TPS  $\geq$  50 procent).<sup>5</sup> Dit betreft ongeveer een derde van de patiënten. Daarnaast is recentelijk een positief advies gegeven voor de behandeling met pembrolizumab-platinum-pemetrexed.<sup>2</sup>

### 3. Methode en kwaliteit van de studie

In deze gerandomiseerde fase III-studie (open label) werden patiënten met een gemetastaseerd niet-plaveiselcelig NSCLC die niet eerder voor gemetastaseerde ziekte met chemotherapie waren behandeld en in een goede conditie waren (PS 0-1) 1:1:1 gerandomiseerd tussen de standaardbehandeling carboplatine-paclitaxel-bevacizumab (CPB) of een van de experimentele armen: carboplatine-paclitaxel-bevacizumab-atezolizumab (CPBA) of carboplatine-paclitaxel-atezolizumab (CPA). Deze behandeling werd 1 keer per 3 weken op dag 1 intraveneus toegediend gedurende 4 tot 6 kuren, waarna onderhoudsbehandeling volgde met respectievelijk bevacizumab, bevacizumab-atezolizumab of atezolizumab tot ziekteprogressie of onacceptabele toxiciteit. Atezolizumab mocht worden gecontinueerd na progressie als er nog steeds klinisch voordeel was. Cross-over naar atezolizumab was niet toegestaan. De dosering van de verschillende middelen was als volgt: carboplatine AUC 6, paclitaxel 200 mg/m<sup>2</sup>, bevacizumab 15 mg/kg en atezolizumab 1.200 mg vaste dosis.

De belangrijkste inclusiecriteria waren PS 0-1, geen contra-indicatie voor bevacizumab, meetbare ziekte volgens *RECIST 1.1* en beschikbaarheid van tumorweefsel voor centrale PD-L1-bepaling. Patiënten met een EGFR-mutatie of ALK-herschikking konden deelnemen aan de studie mits er ziekteprogressie was tijdens behandeling met minimaal 1 tyrosinekinaseremmer of indien er tijdens deze behandeling onacceptabele toxiciteit optrad. Wanneer de EGFR- of ALK-status niet bekend was, dan werd deze bepaald bij de screening. Exclusiecriteria waren onbehandelde metastasen in het centraal zenuwstelsel, auto-immuunziekten, eerdere immunotherapie minder dan 6 weken voor randomisatie en systemische immunosuppressiva minder dan 2 weken voor randomisatie. Tumorweefsel werd centraal getest op PD-L1-expressie met het SP142-antilichaam. Voor scoring werd zowel naar PD-L1-expressie op tumorcellen (TC) als op tumorinfiltrerende immuuncellen (IC) gekeken. Er werd tijdens de randomisatie gestratificeerd voor geslacht (man versus vrouw), aanwezigheid levermetastasen (ja of nee), PD-L1-expressie (TC3 en elke IC [= TC  $\geq$  50 procent en elke IC] versus TC0/1/2 en IC2/3 [= TC < 50 procent] en IC  $\geq$  5 procent versus TC0/1/2 [ $<$  50 procent] en IC0/1 [= TC < 50 procent en IC < 5 procent]). De twee primaire eindpunten waren progressievrije overleving (PFS), zowel in de hele wildtype-populatie (ITT-WT-

populatie) (zonder EGFR-mutatie of ALK-herschikking) als in de WT-populatie met een hoog effector-T-cel-gensignatuur (Teff; het Teff-gensignatuur bestaat uit expressie van PD-L1, CXCL9 en IFN- $\gamma$  mRNA) en overleving (OS) in de ITT-WT-populatie. De populatie waarin het primaire eindpunt werd getest is gewijzigd na een amendement (amendement 5 d.d. 1 maart 2017). In eerste instantie was de hele *intention-to-treat*-populatie (ITT-populatie), dus inclusief patiënten met een EGFR-mutatie en ALK-herschikking, en de PD-L1-positieve populatie (in plaats van de patiënten met een hoog Teff-gensignatuur) de doelpopulatie. De beslissing om de populatie voor de primaire analyse te wijzigen van ITT- naar WT-populatie was gebaseerd op uitkomsten van verschillende tweedelijns en derdelijns studies waaruit bleek dat de patiënten met een EGFR-mutatie en ALK-herschikking geen PFS- of OS-voordeel hadden met atezolizumab, nivolumab of pembrolizumab ten opzichte van docetaxel.<sup>6-8</sup> De reden om de PD-L1-positieve populatie te vervangen door de populatie met een hoog Teff-gensignatuur was ingegeven door een subgroepanalyse van de OAK-studie<sup>5</sup> waarin aangetoond werd dat het Teff-gensignatuur een sensitievere biomarker is voor PFS-voordeel met atezolizumab dan PD-L1-expressie. Zowel het Teff-gensignatuur als de EGFR-mutatie of ALK-herschikking was geen stratificatiefactor.

De belangrijkste secundaire eindpunten waren PFS en OS in de gehele ITT-populatie. Daarnaast werd er in de WT-populatie nog gekeken naar PFS bepaald door onafhankelijke beoordeling, responspercentage en responsduur. Bijwerkingen, gegradueerd volgens de *CTC-AE v 4.0* werden beoordeeld in de populatie die minimaal 1 dosis studiemedicatie had gehad. Respons werd bepaald elke 6 weken vanaf cyclus 1 op dag 1 gedurende de eerste 48 weken en daarna elke 9 weken volgens *RECIST 1.1*.

Voor de analyse van het primaire eindpunt werd allereerst de CPBA-groep vergeleken met de controlegroep CPB, waarbij de alfa (tweezijdig) van 0,05 werd verdeeld over PFS (0,012), wat 0,006 betekent voor zowel de WT-populatie als voor de WT-populatie met een hoog Teff-gensignatuur en OS in de ITT-WT-populatie (0,038).

Als één of beide PFS-eindpunten significant verschillend was, dan werd de alfa weer ingezet voor OS (respectievelijk 0,044 en 0,05). Wanneer de OS voor de CPBA-groep significant beter was dan voor de CPB-groep, dan zou de overblijvende alfa worden gebruikt voor de vergelijking van PFS tussen de CPB- en CPA-groep in de WT-populatie met een hoog Teff-gensignatuur en de ITT-WT-populatie en OS in de ITT-WT-populatie. Alleen wanneer het verschil in OS tussen CPB en CPA in de ITT-WT-populatie significant verschillend was, dan zou de vergelijking in de gehele ITT-populatie plaatsvinden

<b>Palliatief, effectiviteit</b> • primair eindpunt • winst totale overleving (> 12 weken óf HR < 0,7)) • winst progressievrije overleving (> 12 weken óf HR < 0,7)	coprimaire eindpunten: totale overleving / progressievrije overleving nog niet te beoordelen		?
	8,3 versus 6,8 maanden HR: 0,62 (95%-BI: 0,52-0,74); P < 0,001)		- +
<b>ESMO-MCBS-gradering</b>	onbekend		?
<b>Bijwerkingen</b> • lethaal < 5% verschil • acuut, ernstig < 25% verschil • chronisch beperkend • dosisreductie • staken van de behandeling	<i>Interventie</i> 2,8% 58,5% ? ? ?	<i>Comparator</i> 2,3% 50% ? ? ?	+ + ?  
<b>Kwaliteit van leven</b> • QoL-analyse	volgt		?
<b>Impact van behandeling</b> • acceptabele behandellast			+
<b>Level of evidence</b>	1 fase III-studie		+
<b>Medicijnkosten</b> • kosten per cyclus (exclusief carboplatine-paclitaxel) • totale behandelkosten	<i>Interventie</i> € 8.520,65 € 94.242,60	<i>Comparator</i> € 4.518,05 € 32.020,56	

Resultaten IMpower150-studie afgezet tegen PASKWIL-criteria.

(inclusief EGFR-mutatie en ALK-herschikking). De finale analyse voor PFS en OS was gepland wanneer er respectievelijk 516 PFS-events of 507 OS-events hadden plaatsgevonden in de gecombineerde CPB-CPBA-WT-groep. Een interim-analyse voor OS was gepland na 370 OS-events in deze populatie. De resultaten van de CPBA-groep versus de CPB-groep zijn als eerste gepubliceerd<sup>3</sup> en separaat zijn de resultaten van de CPB-groep versus CPA-groep gepubliceerd<sup>4</sup>. Omdat er voor de combinatie CPA geen EMA-toelating is, zullen deze resultaten slechts summier worden beschreven.

#### 4. Effectiviteit van de behandeling afgezet tegen de bijwerkingen en impact van de behandeling

Tussen maart 2015 en december 2016 werden in totaal 2.166 patiënten geregistreerd, waarvan uiteindelijk 1.202 patiënten in de studie werden gerandomiseerd:

400 patiënten in de CPB-groep (336 WT-patiënten), 400 patiënten in de CPBA-groep (356 WT-patiënten) en 402 patiënten in de CPA-groep (348 WT-patiënten). Het Teff-gensignatuur kon worden bepaald bij 95,6 procent van de patiënten. In totaal 445 patiënten van de WT-populatie (43 procent) hadden een hoog Teff-gensignatuur: 129 patiënten CPB-groep (38 procent), 155 patiënten CPBA-groep (44 procent) en 161 patiënten CPA-groep (46 procent). De belangrijkste reden voor exclusie van randomisatie was bij 745 van de 964 patiënten dat ze niet voldeden aan de inclusiecriteria; dit werd verder niet gespecificeerd. De resultaten die hierna worden beschreven hebben alleen betrekking op de CPB- en CPBA-groepen. De patiëntkarakteristieken waren vergelijkbaar tussen de verschillende behandelarmen. De mediane leeftijd was 63 jaar, 60 procent was man en 86 procent van de patiënten had →

levermetastasen. Bij het merendeel van de patiënten was de EGFR- en ALK-status bekend. Ongeveer de helft van de patiënten had een PD-L1-negatieve tumor (PD-L1-expressie van tumorcellen en tumorinfiltrerende immuuncellen < 1 procent).

Ten tijde van de *data-cut off* op 15 september 2017 was de minimale follow-up 9,5 maanden. De mediane follow-up bedroeg ruim 15 maanden. Bij 517 van de 692 patiënten (74,7 procent) van de WT-populatie was er sprake van ziekteprogressie. De mediane PFS was in de CPBA-groep 8,3 maanden (95%-BI: 7,7-9,8) en in de CPB-groep 6,8 maanden (95%-BI: 6,0-7,1) (HR: 0,62 [95%-BI: 0,52-0,74];  $P < 0,001$ ). Onafhankelijke beoordeling liet een *hazard ratio* (HR) van 0,71 (95%-BI: 0,59-0,85;  $P = 0,0002$ ) zien.

Het voordeel was aanwezig in alle PD-L1-subgroepen. Ook in de populatie met een hoog Teff-gensignatuur was de PFS significant langer in de CPBA-groep dan in de CPB-groep: 11,3 versus 6,8 maanden (HR: 0,51 [95%-BI: 0,38-0,68]  $P < 0,001$ ). Gezien het feit dat beide PFS-eindpunten positief zijn, is de alfa voor OS 0,05. De interim-analyse voor OS in de WT-populatie (datum *data cut-off*: 22 januari 2018, minimale follow-up 14 maanden, 376 van de 507 benodigde events voor de definitieve analyse) toonde een langere OS voor de CPBA-groep dan de CPB-groep (19,2 versus 14,7 maanden) (HR: 0,78 [95%-BI: 0,64-0,96];  $P = 0,02$ ). Het is echter onduidelijk of deze P-waarde voldoet aan de eisen gesteld aan de interim-analyse (P-waarde volgens de Lan-DeMets-benadering van de O'Brien Fleming-grens bij dit scenario is  $P \leq 0,0174$ ).

De responskans was hoger in de CPBA-groep dan in de CPB-groep (WT-populatie): 63,5 versus 48 procent. De mediane duur van de respons was 9,0 maanden in de CPBA-groep en 5,7 maanden in CPB-groep.

Volgens het statistisch plan kon analyse van de ITT-populatie pas plaatsvinden na analyse van de CPB- versus CPA-groep. In de publicatie van Reck<sup>4</sup> staan de PFS- en OS-data van deze groepen weergegeven voor de ITT-populatie (dus niet voor de ITT-WT-populatie zoals vermeld in het geamendeerde statistisch plan). Deze waren niet verschillend: de HR voor PFS was 0,91 (95%-BI: 0,78-1,03) en de HR voor OS was 0,85 (95%-BI: 0,71-1,06; niet formeel getest en dus geen P-waarde). Derhalve werd tevens de analyse van de ITT-populatie (inclusief patiënten met een EGFR-mutatie en ALK-herschikking) niet formeel getest. De PFS in de ITT-populatie was langer in de CPBA-groep dan in de CPB-groep: 8,4 versus 6,8 maanden (HR: 0,59 [95%-BI: 0,50-0,69]). De OS van de ITT-populatie was ook langer in de CPBA-groep dan de CPB-groep: 19,8 versus 14,9 maanden (HR: 0,76 [95% CI 0,63-0,93]).

De mediane behandelduur in de CPBA-groep was 8,2 maanden voor atezolizumab (mediaan 12 giften; range: 1-38) en 6,7 maanden voor bevacizumab (mediaan 10 giften; range: 1-26). In de CPB-groep was dit 5,1 maanden (mediaan 8 giften; range: 1-33). Van de patiënten in de CBP-groep werd 31,7 procent aansluitend buiten protocol behandeld met immunotherapie. Bij hoeveel patiënten in de studie de behandeling met atezolizumab na progressie werd gecontinueerd is niet vermeld. Voor analyse van de veiligheid van CPBA en CPB werden gegevens van alle patiënten beoordeeld die minimaal 1 toediening hadden gehad (dus niet alleen de WT-populatie). Behandelingsgerelateerde bijwerkingen van graad 3-5 kwamen vaker voor in de CPBA-groep dan in de CPB-groep (58,5 versus 50 procent). De meest frequente bijwerkingen van graad 3-5 waren neutropenie (13,7 versus 11,2 procent) en febrile neutropenie (8,4 versus 5,8 procent). Daarnaast werden ook rash (13,3 versus 5,1 procent), stomatitis (11,9 versus 5,4 procent) en hemoptoë (4,6 versus 2,0 procent) vaker gezien in de CPBA-groep dan in de CPB-groep. In de CPBA-groep overleden 11 patiënten (2,8 procent) aan de behandeling (3 febrile neutropenie, 5 fatale longbloeding, 1 CVA, 1 aortadissectie, 1 darmobstructie) en 9 patiënten (2,3 procent) in de CPB-groep (2 fatale longbloeding, 2 longembolie, 2 darmperforatie, 1 sepsis, 1 posterieure reversibel encefalopathiesyndroom, 1 hyponatriëmie). In de CPBA-groep werden meer immunotherapiegerelateerde bijwerkingen gezien (aantal patiënten met een immunotherapiegerelateerde bijwerking niet vermeld), waarvan 77,4 procent graad 1-2: met name rash (28,8 procent), hepatitis (12,0 versus 4,1 procent graad 3-4) en hypothyroïdie (12,7 procent). De data over kwaliteit van leven zijn nog niet gepubliceerd.

## Discussie

Op basis van de IMPower150-studie heeft de EMA de combinatie CPBA goedgekeurd voor de totale ITT-populatie. Deze EMA-goedkeuring is inclusief patiënten met EGFR-mutatie en ALK-herschikking. Over deze totale populatie kan de commissie BOM geen uitspraak doen omdat het hiërarchisch testen van de verschillende eindpunten een formele vergelijking tussen CPBA en CPB in de ITT-populatie niet toestaat; alleen bij significant OS-voordeel van CPA ten opzichte van CPB in de WT-populatie laat het statistisch plan van de studie deze analyse toe. Het besluit om de primaire analyse in de ITT-WT-populatie te verrichten in plaats van in de totale ITT-populatie werd genomen na inclusie van alle patiënten in maart 2017 (amendement 5). Omdat alle primaire eindpunten volgens het geamendeerde statistisch plan betrekking hebben op de ITT-WT-populatie (86 procent van de ITT-populatie), kan alleen een uitspraak gedaan worden over deze groep van

ITT-WT-patiënten. Dit is in lijn met de FDA-toelating. De IMpower150-studie toont aan dat toevoeging van atezolizumab aan carboplatine-paclitaxel-bevacizumab bij patiënten met gemetastaseerd niet-plaveiselcelig NSCLC, in een goede conditie en zonder EGFR-mutatie of ALK-herschikking, een significante, beperkte verlenging van de door de onderzoeker vastgestelde PFS geeft van 1,5 maanden (mediaan 8,3 versus 6,8 maanden) (HR: 0,62 [95%-BI: 0,52-0,74];  $P < 0,001$ ). Op grond van de HR voldoet dit aan de PASKWIL-criteria voor een positief advies. De winst in PFS na centrale beoordeling (secundair eindpunt) laat een HR van 0,71 zien. Tevens suggereert de publicatie dat de interim-analyse een significante verlenging van OS laat zien voor deze ITT-WT-groep van 4,5 maanden (19,2 versus 14,7 maanden) (HR: 0,78 [95%-BI: 0,64-0,96];  $P = 0,02$ ), maar het is onduidelijk of de conclusie al mag worden gesteld op grond van de vooraf gestelde statistische criteria. Daarnaast staat het statistisch design formele testen van de PFS en OS in de ITT-populatie (nog) niet toe. Vanwege het feit dat OS een van de coprimaire eindpunten is (en hiërarchisch boven PFS staat), krijgt deze studie een voorlopig positief advies volgens de PASKWIL-criteria.

Voor patiënten met gemetastaseerd niet-plaveiselcelig NSCLC zonder EGFR-mutatie of ALK-herschikking, in goede klinische conditie en met een PD-L1-expressie van meer dan 50 procent is pembrolizumab-monotherapie momenteel de standaard-behandeling. Hoewel er geen formele vergelijking is met carboplatine-paclitaxel-bevacizumab-atezolizumab lijkt het toxiciteitsprofiel van pembrolizumab-monotherapie gunstiger te zijn. Daarnaast is er een positief advies van de commissie BOM voor patiënten met een gemetastaseerd niet-plaveiselcelig NSCLC zonder aangetoonde EGFR-mutatie of ALK-herschikking en met een goede WHO-PS (0-1) voor de combinatie pemetrexed-platinum-pembrolizumab. Bijwerkingen en kosten zouden mee moeten wegen in de keuze van behandeling.

## 5. Kosten

De behandeling met atezolizumab kost 4.518,05 euro per toediening (bron: [www.medicijnkosten.nl](http://www.medicijnkosten.nl) d.d. 23 november 2019). Het mediane aantal atezolizumab-giften is 12. De totale medicatiekosten van atezolizumab komen daarmee op 54.216,60 euro. In de CPBA-arm was het mediane aantal bevacizumab-giften 10. Bij een gewicht van 80 kg kost 1 gift bevacizumab 4.002,60 euro; 10 giften kosten dan 40.026,00 euro. De behandeling met CPBA kost daarmee 94.242,60 euro exclusief de chemotherapie met carboplatine-paclitaxel. In de CBP-arm was het mediane aantal bevacizumab-giften 8 en kost de bevacizumab bij een gewicht van 80 kg dan 32.020,80 euro. Atezolizumab is een sluismedicament.

## Conclusie

Toevoeging van atezolizumab aan eerstelijns behandeling met carboplatine-paclitaxel-bevacizumab bij patiënten met een niet-plaveiselcelig NSCLC in goede conditie, zonder EGFR-mutatie of ALK-herschikking, laat een verlenging van de PFS met 1,5 maanden zien (mediaan 8,3 versus 6,8 maanden) (HR: 0,62 [95%-BI: 0,52-0,74];  $P < 0,001$ ). Deze beperkte PFS-winst voldoet op grond van de HR aan de PASKWIL-criteria voor een voorlopig positief advies. De OS kan in deze interim-analyse formeel nog niet beoordeeld worden. Over de ITT-groep kan de commissie BOM geen oordeel geven. De bijwerkingen waren grotendeels zoals verwacht bij de combinatie carboplatine-paclitaxel-bevacizumab. Er werd geen ernstige additionele toxiciteit gezien van de toevoeging van atezolizumab. Bijwerkingen en kosten zouden mee moeten wegen in de keuze van behandeling. ←

## Referenties

- 1 NVMO-commissie ter Beoordeling van Oncologische Middelen (BOM). Pembrolizumab met chemotherapie als eerstelijns behandeling voor gemetastaseerd plaveiselcelcarcinoom van de long. *Med Oncol* 2019;22(5):23-6.
- 2 NVMO-commissie ter Beoordeling van Oncologische Middelen (BOM). Pembrolizumab met chemotherapie als eerstelijns behandeling voor gemetastaseerd niet-kleincellig longcarcinoom. *Med Oncol* 2018;21(8):63-6.
- 3 Socinski MA, Jotte RM, Cappuzzo F, et al; IMpower150 Study Group. Atezolizumab for first-line treatment of metastatic nonsquamous NSCLC. *N Engl J Med* 2018;378(24):2288-301.
- 4 Reck M, Mok TSK, Nishio M, et al; IMpower150 Study Group. Atezolizumab plus bevacizumab and chemotherapy in non-small-cell lung cancer (IMpower150): key subgroup analyses of patients with EGFR mutations or baseline liver metastases in a randomised, open-label phase 3 trial. *Lancet Respir Med* 2019;7(5):387-401.
- 5 NVMO-commissie ter Beoordeling van Oncologische Middelen (BOM). Pembrolizumab als eerstelijns behandeling voor PD-L1-positief niet-kleincellig longcarcinoom. *Med Oncol* 2017;20(3):51-4.
- 6 Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, et al. Nivolumab versus docetaxel in advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2015;373(17):1627-39.
- 7 Herbst RS, Baas P, Kim DW, et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. *Lancet* 2016;387(10027):1540-50.
- 8 Rittmeyer A, Barlesi F, Waterkamp D, et al; OAK Study Group. Atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (OAK): a phase 3, open-label, multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2017;389(10066):255-65.