

BEOORDELING RESULTATEN IMPOWER010-STUDIE

Adjuvante behandeling met atezolizumab na adjuvante chemotherapie bij patiënten met een stadium IB-IIIa NSCLC

Inleiding

Jaarlijks wordt in Nederland bij bijna 12.000 patiënten de diagnose niet-kleincellig longcarcinoom (NSCLC) gesteld. Bij diagnose is er bij 14 procent van de patiënten sprake van stadium IA, bij 4 procent stadium IB, bij 2 procent stadium IIA, bij 6 procent stadium IIB en bij 9 procent stadium IIIA ziekte (Dutch Lung Cancer Audit 2019). Stadia IA tot en met IIB (kleine tumoren zonder of met aangedane hiluslymfeklieren) zijn primair resectabel, en worden meestal geopereerd, net zoals stadium IIIA zonder aangedane mediastinale klieren. In Nederland is de standaardbehandeling voor patiënten met stadium IIIA NSCLC met aangedane mediastinale klieren chemoradiotherapie. Bij een sterk geselecteerde groep patiënten wordt dit gevolgd door een resectie, al dan niet met adjuvante immunotherapie. In enkele andere landen is de primaire behandeling van stadium IIIA echter chirurgisch, met nadien adjuvante behandeling. In Nederland worden jaarlijks ruim 2.000 parenchymresecties verricht (Dutch Lung Cancer Audit 2019). Voor patiënten die een complete resectie van stadium II of IIIA NSCLC ondergingen, wordt adjuvante platinum-bevattende chemotherapie aanbevolen. Deze behandeling kan ook worden overwogen bij geselecteerde patiënten die een complete resectie ondergingen van stadium IB NSCLC (tumor > 4 cm). Deze adjuvante behandeling resulteert in een absolute overlevingswinst van 5 procent na 5 jaar.¹ Om diverse redenen wordt adjuvante chemotherapie slechts in minder dan de helft van de patiënten toegediend. Ondanks resectie en eventuele adjuvante chemotherapie blijft het risico op recidief hoog, met een 5-jaarsoverleving van 73 procent voor patiënten met ziektestadium IB en 41 procent voor patiënten met ziektestadium IIIA. Voor patiënten met een activerende *EGFR*-mutatie is er, na adjuvante chemotherapie, winst in ziektevrije overleving (DFS) aangetoond

met adjuvante behandeling met osimertinib.² PD-L1-remmers hebben inmiddels een plaats gekregen in de behandeling van gemetastaseerd NSCLC al dan niet in combinatie met chemotherapie of CTLA-4-remmers.³⁻⁸ De PD-L1-remmer durvalumab geeft verlenging van de overleving na chemoradiotherapie voor stadium III NSCLC.⁹ Voor patiënten met een laag stadium NSCLC na resectie en zonder *EGFR*-mutatie is het effect van adjuvante immunotherapie onbekend. In de hier te bespreken studie wordt het effect van 1 jaar adjuvante behandeling met atezolizumab, een monoklonaal antilichaam gericht tegen PD-L1, bestudeerd bij patiënten die zowel een complete resectie als adjuvante chemotherapie ondergingen voor een NSCLC met ziektestadium IB tot en met IIIA. De EMA heeft atezolizumab geautoriseerd als adjuvante monotherapie na complete resectie en adjuvante behandeling met platinum-bevattende chemotherapie voor patiënten met een hoog risico op recidief (wat beschouwd wordt als stadium II-IIIa) en een PD-L1-expressie van de tumorcellen van 50 procent of hoger, zonder *EGFR*-mutatie of *ALK*-translocatie.

1. Kankersoort en lijn van behandeling

Adjuvante behandeling met atezolizumab is onderzocht versus geen behandeling bij patiënten met een compleet gereceerd stadium IB tot en met IIIA NSCLC na adjuvante cisplatine-bevattende chemotherapie.¹⁰

2. Vergelijking met de referentiebehandeling in Nederland

In Nederland is er na adjuvante chemotherapie geen standaardbehandeling voor patiënten met een gereceerd NSCLC zonder *EGFR*-mutatie. De controlegroep is vergelijkbaar met de huidige Nederlandse situatie. →

3. Methode en kwaliteit van de studie

IMpower010 is een internationale gerandomiseerde fase III-multicenterstudie (open label) voor patiënten na een complete resectie van stadium IB tot en met IIIA NSCLC die nadien adjuvante cisplatine-bevattende chemotherapie kregen. De belangrijkste inclusiecriteria waren leeftijd boven de 18 jaar, ECOG-performancesstatus 0 of 1, pathologisch ziektestadium IB (tumor \geq 4 cm) tot en met IIIA (7th edition AJCC). De resectie moest bestaan uit ten minste een lobectomie en adequate mediastinale lymfadenectomie. Patiënten met *EGFR*- of *ALK*-positieve tumoren konden ook deelnemen, testen was niet verplicht. Pre- of postoperatieve radiotherapie was niet toegestaan. Beeldvorming van de hersenen was verplicht bij screening.

De studiedeelname verliep in twee fases. Patiënten werden geïncludeerd na de operatie. Tussen 28 en 84 dagen na de operatie werd er gestart met maximaal 4 cycli cisplatine-bevattende chemotherapie. De keuze van het tweede cytostaticum naast cisplatine 75 mg/m² op dag 1 was naar keuze van de onderzoeker en was vinorelbine 30 mg/m² op dag 1 en 8, docetaxel 75 mg/m² op dag 1, gemcitabine 1.250 mg/m² op dag 1 en 8 of pemetrexed op dag 1. Patiënten die 3 tot 8 weken na de adjuvante chemotherapie geen ziekterecidief hadden en nog aan de inclusiecriteria voldeden, werden 1:1 gerandomiseerd voor behandeling met atezolizumab of geen verdere behandeling.

De randomisatie werd gestratificeerd voor geslacht (man versus vrouw), tumorhistologie (plaveiselcel versus non-plaveiselcel), stadium (IB versus II versus IIIA) en PD-L1-expressie. De PD-L1-expressie werd bepaald met de immunohistochemische *VENTANA PD-L1 (SP142) Assay*, waarbij de volgende groepen werden vastgesteld: tumorcel (TC) 2/3 en elke tumorinfiltrerende immuuncel (IC) versus TC 0/1 en IC 2/3 versus TC 0/1 en IC 0/1. In een amendement na randomisatie van alle patiënten, maar ruim voor de eerste interim-analyse, werd de PD-L1-expressiebepaling aangepast naar testen met de *VENTANA PD-L1 (SP263) Assay*, waarbij de PD-L1-expressie in procenten wordt uitgedrukt. Deze expressiepercentages werden gebruikt voor de eindpunten van de studie.

De behandeling bestond uit atezolizumab 1.200 mg intraveneus op dag 1 van een cyclus van 21 dagen, gedurende maximaal 16 cycli of 1 jaar. Beeldvorming middels CT-scan van de thorax en bovenbuik werd het eerste jaar elke 4 maanden verricht, het tweede jaar elke 6 maanden en daarna afwisselend elke 6 maanden met X-thorax en CT tot in totaal 5 jaar.

Het primaire eindpunt van de studie was DFS in de groep patiënten met stadium II of IIIA NSCLC en een PD-L1-expressie van 1 procent of hoger op basis van de SP263-assay, in alle patiënten met stadium II of IIIA en in de *intention to treat*-populatie (ITT-populatie), namelijk alle patiënten met stadium IB tot en met IIIA, alles beoordeeld door de onderzoeker. Secundaire eindpunten waren onder andere overleving (OS) in de ITT-populatie, DFS in stadia II en IIIA met een PD-L1-expressie van 50 procent of hoger en de 3- en 5-jaarsoverleving voor stadium II en IIIA met een PD-L1-expressie van 1 procent of hoger.

Het primaire eindpunt DFS en het secundaire eindpunt OS werden hiërarchisch getest om de type I-fout te beperken, met een tweezijdige alfa van 0,05. Eerst werd de DFS bij patiënten met stadium II of IIIA met een PD-L1-expressie van 1 procent of hoger getest, daarna bij alle patiënten met stadium II of IIIA, daarna bij de gehele ITT-populatie en vervolgens de OS in de ITT-populatie. Er was 90 procent power om een *hazard ratio* (HR) van 0,65 te verkrijgen voor DFS in de populatie van II en IIIA met een PD-L1-expressie van 1 procent of hoger, overeenkomend met een geschatte toename van de DFS van 34 naar 52 maanden. Hiervoor waren 1.005 geïncludeerde patiënten nodig. Voor de hier besproken geplande interim-analyse moesten ongeveer 190 events hebben plaatsgevonden in de groep van II en IIIA met een PD-L1-expressie van 1 procent of hoger.

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

Tussen oktober 2015 en september 2019 werden 1.280 patiënten geïncludeerd, waarvan 1.269 patiënten adjuvante cisplatine-bevattende chemotherapie kregen (het merendeel met pemetrexed of vinorelbine als tweede middel). →

Adjuvant, effectiviteit • primair eindpunt • winst totale overleving (minimaal 3 jaar follow-up; > 5% óf > 3% én HR < 0,7) • winst ziektevrije overleving (HR < 0,7)	progressievrije overleving (stadium II-IIIa met PD-L1 \geq 1%) (ziektevrije overleving in de gehele groep II-IIIa en in de groep IB-IIIa is hiërarchisch primair eindpunt)		
	te immatuur voor beoordeling		-
	<i>Stadium II-IIIa met PD-L1 \geq 1%</i> HR: 0,66 (95%-BI: 0,5-0,88)		+
	<i>Stadium II-IIIa hele groep</i> HR: 0,79 (95%-BI: 0,64-0,94)		-
	<i>Stadium IB-IIIa ITT-populatie</i> HR: 0,81 (95%-BI: 0,67-0,99)		-
	<i>Stadium II-IIIa met PD-L1 > 50% (EMA-registratie)</i> HR: 0,43 (95%-BI: 0,27-0,68)		+
ESMO-MCBS-gradering			A
Bijwerkingen • lethaal < 5% • acuut, ernstig < 25% • chronisch beperkend • dosisreductie/-onderbreking • staken van de behandeling	<i>Atezolizumab</i> 2%	<i>Geen behandeling</i> 1%	+
	18%	8%	+
	?	?	?
	29%	0%	
	18%	0%	
Kwaliteit van leven • QOL-analyse	nog lopende		?
Impact van behandeling • acceptabele behandellast			+
Bewijskracht	1 fase III-studie		
Medicijnkosten • kosten per 21 dagen • totale behandelkosten	<i>Atezolizumab</i> € 4.032,99		
	€ 64.527,84		

Resultaten IMpower010-studie afgezet tegen PASKWIL-criteria voor adjuvante behandeling.

Het mediane aantal cycli was 4. Uiteindelijk werden 1.005 patiënten gerandomiseerd in de ITT-populatie. Redenen om niet te randomiseren waren onder andere ziekterecidief (53 patiënten), het terugtrekken van het informed consent (83 patiënten) en bijwerkingen (34 patiënten).

Van de 1.005 patiënten werden er 507 gerandomiseerd in de atezolizumab-groep en 498 in de controlegroep. Ongeveer 62 procent was jonger dan 65 jaar, 66 procent was man, 73 procent had een Kaukasische en 26 procent een Aziatische achtergrond, 55 procent had een ECOG-performancestatus van 0, 66 procent had een niet-plaveiselcelhistologie, 22 procent was nooit roker en bij 79 procent was er een lobectomie verricht. Het ziektestadium was IB bij ongeveer 12 procent, IIA bij 30 procent, IIB bij 17 procent en IIIA bij 40 procent. Al deze karakteristieken waren gelijk verdeeld over beide groepen. Een activerende *EGFR*-mutatie was aanwezig bij respectievelijk 10 en 13 procent in de atezolizumab-groep en controlegroep en een *ALK*-translocatie bij respectievelijk 3 en 4 procent (waarbij dit bij bijna 40 procent van de patiënten niet getest werd). De PD-L1-expressie was 1 procent of hoger bij 56 procent van de patiënten in de atezolizumab-groep en bij 51 procent van de patiënten in de controlegroep. Het aantal patiënten met een PD-L1-expressie van 50 procent of hoger in de gehele groep is niet gerapporteerd. Bij 26 patiënten (3 procent) kon de SP263-assay niet worden uitgevoerd. De stratificatieparameter voor PD-L1-expressie op basis van tumorcellen en immuuncellen (TC/IC) was gelijk verdeeld over beide groepen. Van de 1.005 gerandomiseerde patiënten hadden 882 patiënten ziektestadium II of IIIA; hiervan hadden 476 patiënten een PD-L1-expressie van 1 procent of hoger en 229 patiënten een PD-L1-expressie van 50 procent of hoger. Ten tijde van de geplande interim-analyse (*data-cutoff* januari 2021) was de mediane duur van de follow-up 32,8 maanden in de groep patiënten met ziektestadium II of IIIA en een PD-L1-expressie van 1 procent of hoger, en 32,2 maanden in de groep patiënten met ziektestadium II of IIIA en de ITT-populatie. Op dat moment hadden er 193 events plaatsgevonden in de eerstgenoemde groep. Het primaire eindpunt DFS in de groep patiënten met ziektestadium II of IIIA en een PD-L1-expressie van 1 procent of

hoger was significant beter in de atezolizumab-groep vergeleken met de controlegroep (HR: 0,66 [95%-BI: 0,50-0,88]; $P = 0,0039$). De mediane DFS was nog niet bereikt in de atezolizumab-groep en bedroeg in de controlegroep 35,3 maanden (95%-BI: 29,0-niet bereikt). In de groep patiënten met ziektestadium II of IIIA ongeacht de PD-L1-expressie was de DFS ook significant beter in de atezolizumab-groep dan in de controlegroep (HR: 0,79 [95%-BI: 0,64-0,96]; $P = 0,020$). De mediane DFS in de atezolizumab-groep was 42,3 maanden (95%-BI: 36,0-niet bereikt) versus 35,3 maanden (95%-BI: 30,4-46,4) in de controlegroep. In de ITT-populatie was de DFS niet verschillend in beide groepen volgens de vooraf gestelde grenzen (HR: 0,81 [95%-BI: 0,67-0,99]; $P = 0,040$).

Het secundaire eindpunt OS werd niet formeel getest omdat de DFS in de ITT-populatie niet statistisch significant verschillend was. Bovendien zijn de OS-data nog immatuur, met slechts 19 procent events in de atezolizumab-groep en 18 procent in de controlegroep ten tijde van deze analyse. Het secundaire eindpunt DFS in de groep patiënten met ziektestadium II of IIIA met een PD-L1-expressie van 50 procent of hoger was significant beter in de atezolizumab-groep dan in de controlegroep (HR: 0,43 [95%-BI: 0,27-0,68]). In de groep patiënten met ziektestadium II of IIIA met een PD-L1-expressie van 1 tot en met 49 procent was de HR voor DFS 0,87 (95%-BI: 0,6-1,26).

In de exploratieve analyse van alle ziektestadia was de DFS voor patiënten met een PD-L1-expressie van 1 procent of hoger ten gunste van de atezolizumab-groep met een HR van 0,66 (95%-BI: 0,49-0,87). In de overige exploratieve analyses werd er geen verschil gevonden ten aanzien van welk tweede middel chemotherapie naast cisplatine werd gegeven. Bij recidiefziekte waren er geen belangrijke verschillen in behandeling tussen beide groepen. De kleine groepen patiënten met een *EGFR*-mutatie of een *ALK*-translocatie lieten ook geen andere uitkomsten zien. De gemiddelde duur van de atezolizumab-behandeling was 10,4 maanden (*interquartile range* [IQR]: 4,8-10,6), met mediaan 16 cycli (IQR: 7-16) waarbij 65 procent van de patiënten alle 16 cycli kregen. Bijwerkingen van graad 3 of 4

werden gerapporteerd bij 108 patiënten (22 procent) in de atezolizumab-groep en bij 57 patiënten (12 procent) in de controlegroep. De meest voorkomende bijwerkingen van graad 3 of hoger in de atezolizumab-groep waren pneumonie en verhoogd ALT en AST; alle bij 2 procent of minder van de patiënten. Behandelingsgerelateerde bijwerkingen kwamen voor bij 68 procent van de patiënten in de atezolizumab-groep, waarvan bij 53 patiënten (11 procent) een bijwerking van graad 3 of 4. Immuungemedieerde bijwerkingen van alle graderingen kwam voor bij 52 procent patiënten in de atezolizumab-groep, met name jeuk (18 procent), hepatitis (17 procent), hypothyreoïdie (1 procent) en pneumonitis (4 procent). Immuungemedieerde bijwerkingen van graad 3 of 4 kwamen voor bij 8 procent; met name hepatitis en huiduitslag. Bijwerkingen van graad 5 traden op bij 4 patiënten (1 procent): myocarditis, pneumonitis, multipel orgaanfalen en acute myeloïde leukemie. Alleen de twee eerstgenoemde bijwerkingen werden als immuungemedieerd geduid. Bij 29 procent van de patiënten in de atezolizumab-groep was er sprake van een dosisonderbreking en 18 procent staakte de therapie in verband met bijwerkingen. In totaal 60 patiënten (12 procent) in de atezolizumab-groep en 4 patiënten (1 procent) in de controlegroep werden met steroïden behandeld voor immuungerelateerde bijwerkingen.

Discussie

In de IMpower010-studie werd een significant verschil in DFS aangetoond voor patiënten met een stadium II of IIIA NSCLC die gedurende 1 jaar adjuvante behandeling met atezolizumab kregen na complete resectie en adjuvante cisplatine-bevattende chemotherapie. Dit geldt zowel voor alle patiënten als voor patiënten met een PD-L1-expressie van 1 procent of hoger (respectievelijk een HR van 0,79 en 0,66). In de ITT-populatie werd geen significant verschil in DFS gevonden. Vergelijkbaar met de toepassing van PD-L1-remmers in de gemetastaseerde setting neemt het effect van de immuuntherapie toe bij een hogere waarde van de PD-L1-expressie. De EMA heeft atezolizumab geautoriseerd voor patiënten met een stadium II of IIIA NSCLC en een PD-L1-expressie van 50 procent of hoger; dit is een vooraf in de

studie gedefinieerde subgroep. In deze subgroep werd een HR van 0,43 (95%-BI: 0,27-0,68) voor DFS ten gunste van de atezolizumab-groep vastgesteld. De subgroep patiënten met ziektestadium II of IIIA met een PD-L1-expressie van 1 tot en met 49 procent toonde daarentegen geen voordeel ten gunste van de atezolizumab-groep voor DFS (HR: 0,87 [95%-BI: 0,6-1,26]). De DFS werd in de studie door de onderzoeker bepaald, hetgeen zeker tot bias kan hebben geleid gezien de open label-opzet van deze studie. De OS kan nog niet beoordeeld worden omdat dat enerzijds volgens de studieopzet mogelijk is als de DFS in de ITT-populatie statistisch significant verschillend is en anderzijds de data nog immatuur zijn. Dit is de eerste fase III-studie waarbij adjuvante immuuntherapie in deze setting onderzocht is. In de studie werd aanvankelijk gebruikgemaakt van een scoringsmethode voor PD-L1-expressie op basis van tumorcellen en immuuncellen, die niet in de dagelijkse praktijk wordt gebruikt. Deze scoringsmethode was wel een stratificatiefactor. Na een amendement voorafgaand aan de analyse werd met behulp van een andere assay bij alle patiënten PD-L1-expressie procentueel bepaald op alleen de tumorcellen. Gezien de gelijke verdeling over beide patiëntengroepen zal dit de uitkomsten niet beïnvloed hebben. Opvallend was het grote aantal patiënten dat na de adjuvante chemotherapie niet gerandomiseerd kon worden (ongeveer 20 procent), terwijl dit maar bij 10 procent verwacht was. Mogelijk werd dat veroorzaakt door het gebrek aan vertrouwen in adjuvante immuuntherapie bij longcarcinoom ten tijde van de studie. De duur van de adjuvante behandeling met atezolizumab komt overeen met die in andere adjuvante studies die nu nog lopen, en bleek haalbaar bij 65 procent van de patiënten. Het is de vraag of een dergelijke behandeling 1 jaar moet zijn of dat korter ook volstaat. Het bijwerkingenprofiel kwam overeen met andere immuuntherapie-studies en was goed hanteerbaar. Uiteraard was het aantal bijwerkingen hoger in de atezolizumab-groep dan in de controlegroep. Het aantal behandeling-geassocieerde bijwerkingen van graad 3 en 4 was laag (8 procent), met twee overlijdens ten gevolge van immuungemedieerde bijwerkingen. →

De patiënten met een *EGFR*-mutatie vallen, net als de patiënten met een *ALK*-translocatie, buiten de EMA-autorisatie. Voor patiënten met een *EGFR*-positief NSCLC is inmiddels adjuvante behandeling met osimertinib mogelijk.⁹ Dit betekent dat er postoperatief moleculair getypeerd moet worden op *ALK*-, *EGFR*- en PD-L1-status. Een belangrijk verschil met de Nederlandse situatie is het percentage patiënten met stadium IIIA met aangedane mediastinale klieren (40 procent van alle patiënten in de studie), die in Nederland chemoradiotherapie ontvangen, en niet standaard een chirurgische resectie. De kwaliteit van leven-data zijn nog niet bekend. Daarnaast komen er nog data van een kort schema immuuntherapie in de neoadjuvante setting, waarvoor momenteel ook enkele fase III-studies lopen. Deze studies kunnen mogelijk de plaatsbepaling van immuuntherapie in de (neo)adjuvante setting bij het NSCLC in de komende jaren veranderen.

5. Kosten

De behandeling met atezolizumab kost per 3 weken toediening 4.032,99 euro (bron: medicijnkosten.nl d.d. 26 juni 2022). De totale medicatiekosten bij een mediaan aantal van 16 cycli komen daarmee op 64.528 euro

Conclusie

In de hier besproken IMpower010-studie werd een significante verlenging van het primaire eindpunt DFS gezien voor patiënten met adjuvante behandeling met atezolizumab gedurende 1 jaar na complete resectie van stadium II of IIIA NSCLC na adjuvante cisplatine-bevattende chemotherapie (HR van 0,66 voor PD-L1-expressie van 1 procent of hoger en een HR van 0,79 ongeacht de PD-L1-expressie). De EMA-autorisatie is voor een vooraf gedefinieerde subgroep uit deze populatie (de groep patiënten met ziektestadium II of IIIA en een PD-L1-expressie van 50 procent of hoger) waarbij de HR 0,43 is en de mediane DFS nog niet bereikt. De EMA-autorisatie geldt alleen voor patiënten zonder een *EGFR*-mutatie of *ALK*-translocatie, waardoor postoperatieve moleculaire analyse noodzakelijk wordt. De effectiviteit van adjuvante behandeling met atezolizumab

op DFS in de door de EMA gedefinieerde subgroep voldoet aan de PASKWIL-criteria voor een voorlopig positief advies. De kosten voor 1 jaar adjuvante behandeling zijn hoog. ←

Referenties

- ¹ Pignon J-P, Tribodet H, Scagliotti GV, et al; LACE Collaborative Group. Lung adjuvant cisplatin evaluation: a pooled analysis by the LACE Collaborative Group. *J Clin Oncol* 2008;26(21):3552-9.
- ² NVMO-commissie ter Beoordeling van Oncologische Middelen (BOM). Osimertinib als adjuvante therapie bij patiënten met een geresecteerd EGFR-gemuteerd niet-kleincellig longcarcinoom. *Med Oncol* 2021;24(6):31-4.
- ³ NVMO-commissie ter Beoordeling van Oncologische Middelen (BOM). Nivolumab bij gevorderd niet-plaveiselcelcarcinoom van de long. *Med Oncol* 2016;19(6):35-8.
- ⁴ NVMO-commissie ter Beoordeling van Oncologische Middelen (BOM). Nivolumab en ipilimumab gecombineerd met 2 cycli chemotherapie als eerstelijnsbehandeling voor gemetastaseerd niet-kleincellig longcarcinoom. *Med Oncol* 2021;24(8):29-34.
- ⁵ NVMO-commissie ter Beoordeling van Oncologische Middelen (BOM). Pembrolizumab als eerstelijnsbehandeling voor PD-L1-positief niet-kleincellig longcarcinoom. *Med Oncol* 2017;20(3):51-4.
- ⁶ NVMO-commissie ter Beoordeling van Oncologische Middelen (BOM). Pembrolizumab met chemotherapie als eerstelijnsbehandeling voor gemetastaseerd niet-kleincellig longcarcinoom. *Med Oncol* 2018;21(8):63-6.
- ⁷ NVMO-commissie ter Beoordeling van Oncologische Middelen (BOM). Pembrolizumab met chemotherapie als eerstelijnsbehandeling voor gemetastaseerd plaveiselcelcarcinoom van de long. *Med Oncol* 2019;22(5):23-6.
- ⁸ NVMO-commissie ter Beoordeling van Oncologische Middelen (BOM). Atezolizumab in combinatie met carboplatine-paclitaxel-bevacizumab als eerstelijnsbehandeling voor gemetastaseerd niet-plaveiselcellig niet-kleincellig longcarcinoom. *Med Oncol* 2019;22(10):25-9.
- ⁹ NVMO-commissie ter Beoordeling van Oncologische Middelen (BOM). Durvalumab als consolidatietherapie na chemoradiatie bij stadium III NSCLC. *Med Oncol* 2020;23(10):31-5.
- ¹⁰ Felip E, Altorki N, Zhou C, et al; IMpower010 Investigators. Adjuvant atezolizumab after adjuvant chemotherapy in resected stage IB-IIIa non-small-cell lung cancer (IMpower010): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 2021;398(10308):1344-57.