



> Retouradres Postbus 320, 1110 AH Diemen

Minister voor Medische Zorg en Sport  
Postbus 20350  
2500 EJ 'S-GRAVENHAGE

2019026944

Datum 29 mei 2019  
Betreft Pakketadvies ipilimumab/nivolumab (Yervoy®/Opdivo®)

**Zorginstituut Nederland**

Zorg I  
Oncologie  
Willem Dudokhof 1  
1112 ZA Diemen  
Postbus 320  
1110 AH Diemen  
www.zorginstituutnederland.nl  
info@zinl.nl

T +31 (0)20 797 85 55

**Contactpersoon**

mw. J.E. de Boer  
T +31 (0)6 215 833 54

**Onze referentie**

2019026944

Geachte heer Bruijns,

Zorginstituut Nederland heeft de beoordeling van ipilimumab in combinatie met nivolumab (Yervoy®/Opdivo®) bij de eerstelijns behandeling van gevorderd niercelcarcinoom met een intermediair/ongunstig risicoprofiel bij volwassenen, afgerond. Ipilimumab in combinatie met nivolumab is door u in de pakketsluit voor dure geneesmiddelen geplaatst.

Het Zorginstituut heeft bovengenoemde combinatiebehandeling beoordeeld aan de hand van de vier pakketcriteria<sup>1</sup> effectiviteit,<sup>2</sup> kosteneffectiviteit,<sup>3</sup> noodzakelijkheid en uitvoerbaarheid. Het Zorginstituut maakt vanuit het oogpunt van het *uit gezamenlijke premies betaalde* basispakket de afweging of de nieuwe zorg beter is dan wat tot op heden beschikbaar is. We kijken hierbij naar de mate van zekerheid dat dit bereikt wordt, zowel in de wetenschappelijk zin, als qua maatschappelijk draagvlak en naar aspecten van doelmatigheid. Het Zorginstituut wordt daarbij geadviseerd door twee onafhankelijke commissies: de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) voor de toetsing van de gegevens aan de stand van de wetenschap en praktijk en het bepalen van de kosteneffectiviteit en de Adviescommissie Pakket (ACP) voor de maatschappelijke afweging. Tevens zijn belanghebbende partijen tijdens het proces geconsulteerd. Met deze brief informeer ik u over het resultaat van de integrale weging van deze pakketcriteria.

**Integrale weging pakketcriteria en pakketadvies**

Ipilimumab in combinatie met nivolumab voldoet aan het wettelijk criterium 'stand van de wetenschap en praktijk' voor de eerstelijns behandeling bij patiënten met een gevorderd heldercellig niercelcarcinoom met een intermediair/ongunstig risicoprofiel en Karnofskyscore  $\geq 70$  (of vergelijkbare maat).

Op basis van een interimanalyse werd er een daling van het risico op sterfte gevonden door behandeling met ipilimumab in combinatie met nivolumab ten opzichte van de standaardbehandeling met sunitinib. De 18-maanden overleving

<sup>1</sup> Pakketbeheer in de praktijk 3 (2013). Zorginstituut Nederland, Diemen. Via [www.zorginstituutnederland.nl](http://www.zorginstituutnederland.nl)

<sup>2</sup> Beoordeling stand van de wetenschap en praktijk: geactualiseerde versie (2015). Zorginstituut Nederland, Diemen. Via [www.zorginstituutnederland.nl](http://www.zorginstituutnederland.nl)

<sup>3</sup> Rapport kosteneffectiviteit (2015). Zorginstituut Nederland, Diemen. Via [www.zorginstituutnederland.nl](http://www.zorginstituutnederland.nl)

bedroeg 75% (95% BI: 70-78) in de ipilimumab +nivolumab groep ten opzichte van 60% (95% BI: 55-65) in de sunitinib groep. Deze daling in het risico op sterfte is aanzienlijk en voldoet aan de PASKWIL-criteria die de behandelaren hanteren voor een klinisch relevant effect.

**Zorginstituut Nederland**  
Zorg I  
Oncologie

Daarnaast werd er een significant en klinisch relevant verschil op met name de kankerspecifieke vragenlijsten over kwaliteit van leven waargenomen in het voordeel van ipilimumab plus nivolumab ten opzichte van de standaardbehandeling.

**Datum**  
29 mei 2019

**Onze referentie**  
2019026944

Toepassing van ipilimumab plus nivolumab bij de genoemde indicatie zal gepaard gaan met meerkosten die geraamd worden op € 25,9 miljoen in het 3<sup>e</sup> jaar na opname in het pakket (incl. toedieningskosten €27,5 miljoen). Hiervan zijn de kosten van ipilimumab alleen €15,8 miljoen (incl. toedieningskosten €16,1 miljoen). De daadwerkelijke kosten van nivolumab zijn niet bekend, omdat u hiervoor een vertrouwelijk financieel arrangement heeft afgesproken met de fabrikant.

De kosteneffectiviteitsratio (ICER) is door de aanvrager bepaald op €60.397/QALY. Gezien de hoge ziektelast van de aandoening is een referentiewaarde van €80.000/QALY relevant. De kans dat nivolumab plus ipilimumab kosteneffectief is ten opzichte van sunitinib is ongeveer 80% bij deze referentiewaarde. Het Zorginstituut acht de kosteneffectiviteitsanalyse van voldoende kwaliteit, wel zijn er enkele belangrijke onzekerheden bij de beoordeling van de kosteneffectiviteit, omdat de algehele overlevingsdata nog immatuur zijn en daarmee een onzekere factor in de kosteneffectiviteitsanalyse. Het effect van de gekozen extrapolatie op de ICER lijkt echter beperkt. Daarnaast lijken de Nederlandse patiënten ouder te zijn dan de populatie waarop het model is gebaseerd, dit resulteert mogelijk in een ongunstigere kosteneffectiviteit in de Nederlandse praktijk.

Het Zorginstituut adviseert u op basis van de volgende overwegingen tot een prijsonderhandeling over te gaan voor de combinatie ipilimumab/nivolumab.

- De conclusies over de algehele overleving zijn gebaseerd op een interimanalyse, waardoor er nog onzekerheid bestaat over de toegevoegde waarde op langere termijn ten opzichte van de standaardbehandeling.
- Ook is niet duidelijk wat de toegevoegde waarde is van de combinatietherapie ten opzichte van nivolumab monotherapie, en wat dus het synergetisch effect van de combinatietherapie is.
- Voor deze aandoening zijn al diverse therapieën beschikbaar en worden ook nog nieuwe therapieën ontwikkeld die zullen concurreren met deze combinatietherapie.
- de kosteneffectiviteit van de vergelijkende behandeling, sunitinib, is nooit vastgesteld. De kosten van deze vergelijkende behandeling zijn aanzienlijk, namelijk 250.000 euro per patiënt.

Wij bevelen u aan als onderdeel van het prijsarrangement afspraken te maken over gegevens verzameling zodat de groep patiënten kan worden geïdentificeerd die de meeste baat heeft van deze combinatiebehandeling en daarmee het gepast gebruik te bevorderen. Daarnaast geeft het Zorginstituut u in overweging om de eerder gemaakte afspraken over de prijs van nivolumab te heroverwegen.

### **Gepast gebruik**

De genoemde combinatie wordt op dit moment alleen toegepast bij behandeling van melanomen. De beroepsgroep heeft aangegeven dat de behandeling beperkt zal worden tot de centra die al ervaring hebben met deze therapie. De patiëntenvereniging geeft aan dat onderzoek uitwijst dat de meest complicaties zich voordoen binnen zes maanden na start van de behandeling. Zij vinden het logisch en wenselijk deze opstart- en stabilisatieperiode in ervaren centra te verlengen tot 6 maanden. Daarnaast vindt de patiëntenvereniging het belangrijk dat het ziekenhuis voldoende multidisciplinaire expertise heeft inzake de ziekte niercelkanker en de behandeling ervan.

**Zorginstituut Nederland**  
Zorg I  
Oncologie

**Datum**  
29 mei 2019

**Onze referentie**  
2019026944

### **Evaluatie**


Indien op basis van de uitkomst van de prijsonderhandeling in het verzekerde pakket zal instromen, zal het Zorginstituut het gebruik actief volgen. Wij zullen u in 2022 informeren over het resultaat van deze metingen, op basis van het dan geldende inzicht.

Zorginstituut Nederland kijkt hierbij naar de volgende punten:

- De overeenkomst van de oorspronkelijke schatting van het aantal patiënten met het feitelijk behandelde aantal;
- De kostenontwikkeling ten opzichte van de oorspronkelijke raming, onderdeel daarvan vormt de monitoring van het werkelijke prijsniveau van ipilimumab (in combinatie met nivolumab);
- Zorggebruik ten behoeve van een toets op de uitgangspunten van gepast gebruik.

Indien uit deze monitoring signalen naar voren komen die sterk afwijken van de huidige ramingen kan dit aanleiding zijn voor het Zorginstituut om opnieuw de positie van ipilimumab (in combinatie met nivolumab) te beoordelen.

Hoogachtend,



Tiana van Grinsven  
*Plv. Voorzitter Raad van Bestuur*

### **Bijlagen:**

Farmacotherapeutisch rapport ipilimumab/nivolumab (Yervoy®/Opdivo®)  
Budget impact analyse ipilimumab/nivolumab (Yervoy®/Opdivo®)  
Farmaco-economisch rapport ipilimumab/nivolumab (Yervoy®/Opdivo®)  
ACP advies ipilimumab/nivolumab (Yervoy®/Opdivo®)



Farmacotherapeutisch rapport ipilimumab in combinatie met nivolumab (Yervoy® en Opdivo®) bij de eerstelijns behandeling van gevorderd niercelcarcinoom met intermediair/ongunstig risicoprofiel bij volwassenen

Onderdeel van de initiële beoordeling van specialistische geneesmiddelen

Datum 26 maart 2019  
Status Definitief

## Colofon

Zaaknummer	2017023799
Volgnummer	2019002029
Contactpersoon	mevr. J.E. de Boer, arts niet praktiserend, secretaris JBoer@zinl.nl
Auteur(s)	mw. M. Nederlof
Afdeling Team	Sector Zorg, afdeling Pakket Oncologie



## Inhoud

### **Colofon 1**

### **Samenvatting 5**

#### **1 Inleiding 9**

1.1 Achtergrond 9

1.2 Vraagstelling literatuuronderzoek 14

#### **2 Zoekstrategie & selectie van geschikte studies 17**

2.1 Zoekstrategie 17

2.2 Databases & websites 17

2.3 Selectiecriteria 17

#### **3 Resultaten 19**

3.1 Resultaten literatuursearch 19

3.2 Gunstige effecten 20

3.3 Ongunstige effecten (tabel 4) 30

3.4 Ervaring 34

3.5 Toepasbaarheid 34

3.6 Gebruiksgemak 36

3.7 Eindconclusie therapeutische waarde 36

#### **4 Stand van de wetenschap en praktijk 39**

#### **5 Literatuur 41**

#### **Bijlage 1: Overzicht geïncludeerde studies 43**

#### **Bijlage 2: Overzicht geëxcludeerde studies 45**

#### **Bijlage 3: Overzicht gebruikte richtlijnen en standaarden 47**





## Samenvatting

In dit farmacotherapeutisch rapport beschrijft Zorginstituut Nederland de inhoudelijke beoordeling van de therapeutische waarde van ipilimumab in combinatie met nivolumab bij de behandeling van eerstelijnsbehandeling van gevorderd niercelcarcinoom met intermediair/ongunstig risicoprofiel bij volwassenen. Ipilimumab in combinatie met nivolumab is daarbij vergeleken met sunitinib op de criteria gunstige effecten, ongunstige effecten, ervaring, toepasbaarheid en gebruiksgemak. Het Zorginstituut heeft zich hierbij laten adviseren door haar Wetenschappelijke Adviesraad (WAR).

In één direct vergelijkende gerandomiseerde fase-3 studie is een klinisch relevant effect van ipilimumab in combinatie met nivolumab, als eerstelijns behandeling van patiënten met een gevorderd niercelcarcinoom met intermediair/ongunstige prognose, op algehele overleving aangetoond in vergelijking met sunitinib. Het effect, met een hazard ratio van 0,63 voor algehele overleving is aanzienlijk en voldoet aan de PASKWIL-criteria die de behandelaren hanteren voor een positief advies over de behandeling.

De follow-up van de algehele overleving is nog niet lang genoeg om met grote mate van zekerheid conclusies te kunnen trekken. Op basis van de nu bekende interim analyse is het wel waarschijnlijk dat er een overlevingsvoordeel zal zijn. Er is geen verschil gevonden in progressievrije overleving. Het is op basis van de gegevens over de kwaliteit van leven waarschijnlijk dat behandeling met ipilimumab in combinatie met nivolumab resulteert in een klinisch relevante verbetering van de kwaliteit van leven. De resultaten hebben betrekking op patiënten met een heldercellig niercelcarcinoom met een Karnofsky score  $\geq 70$ .

Het risico op graad 3-4 ongunstige effecten gerelateerd aan de behandeling is 27% lager bij behandeling met ipilimumab/nivolumab ten opzichte van sunitinib, en dit is waarschijnlijk een klinisch relevant effect. Er bestaat enige onzekerheid rondom de schatting van dit effect.

Er is wel sprake van een klinisch relevante verhoging van het risico (1,8 keer hoger) op staken van de behandeling met ipilimumab/nivolumab door aan de behandeling gerelateerde bijwerkingen.

De ervaring met ipilimumab in combinatie met nivolumab is beperkt. De ervaring met sunitinib is ruim. De toepasbaarheid en het gebruiksgemak van ipilimumab + nivolumab zijn acceptabel en gelijkwaardig aan sunitinib. Zorginstituut Nederland is tot de eindconclusie gekomen dat bij de eerstelijns behandeling bij patiënten met een gevorderd heldercellig niercelcarcinoom met een intermediair/ongunstig risicoprofiel en Karnofskyscore  $\geq 70$  (of vergelijkbare maat), de combinatiebehandeling van ipilimumab met nivolumab in vergelijking met sunitinib een meerwaarde heeft, gegeven het klinisch relevante effect op de algehele overleving, en voldoet derhalve bij deze indicatie aan de 'stand van de wetenschap en praktijk' en is daarmee een te verzekeren prestatie.

*De bespreking van dit farmacotherapeutisch rapport is door de Wetenschappelijke Adviesraad van Zorginstituut Nederland afgerond in haar vergadering van 25 maart 2019 en de gegevens zullen worden verwerkt in het Farmacotherapeutisch Kompas.*



## Afkortingen

cieBOM	Commissie Beoordeling Oncologische Middelen
CTLA-4	Cytotoxische T-lymfocyten antigeen-4
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EMA	European Medicines Agency
EPAR	European Public Assessment Report
ESMO	European Society for Medical Oncology
FACT-G	Functional Assessment of Cancer Therapy – General
HIF	Hypoxie-induceerbare factor
HR	Hazard ratio
IKNL	Integraal Kankercentrum Nederland
IMDC	International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium
ITT	Intention to treat
mTOR	Mammalian target of rapamycin
ORR	Algeheel responspercentage
OS	Algehele overleving
PD-1	Geprogrammeerde celdood-1
PDGF	Platelet Derived Groei Factor
PFS	Progressie vrije overleving
TKI	Tyrosinekinaseremmer
TNM	Tumor node metastasis
VEGF	Vasculaire Endotheel Groei Factor
VHL	Von-Hippel-Lindau



# 1 Inleiding

## 1.1 Achtergrond

### 1.1.1 *Pathofysiologie aandoening*

Niercelcarcinoom ontstaat wanneer een kwaadaardige tumor zich bevindt in het weefsel van de nier. In ongeveer 85% van de gevallen ligt de oorsprong in het epitheel van de nier.<sup>[1]</sup> Op basis van weefselonderzoek kan er onderscheid worden gemaakt in verschillende typen niercelcarcinoom. Het meest voorkomende type is heldercellig niercelcarcinoom dat bij 80% van de patiënten voorkomt, gevolgd door het papillaire niercelcarcinoom (11%) en het chromofoob niercelcarcinoom (4%). Daarnaast zijn er nog een aantal andere subtypes.<sup>[2, 3]</sup>

De belangrijkste predisponerende factoren zijn overgewicht, roken en hypertensie. Verder kunnen het voedingspatroon, medicatie en genetische factoren een rol spelen.<sup>[3]</sup> Het relatief risico van niercelcarcinoom bij een familieanamnese van niercelcarcinoom bij een eerste of tweedegraads verwant is ongeveer 2,9% ten opzichte van de algehele populatie.<sup>[3]</sup> De ziekte van Von Hippel-Lidau is de bekendste erfelijke vorm van heldercellig niercelcarcinoom, waarbij er sprake is van verlies of mutaties in het Von Hippel-Lindau-gen (VHL-gen). Het VHL-gen zorgt onder normale omstandigheden voor de afbraak van het eiwit hypoxie-induceerbare factor (HIF). Dit eiwit is een belangrijke factor bij de productie van Vasculaire Endotheel Groei Factor (VEGF) en de Platelet Derived Groei Factor (PDGF). Bij een mutatie of verlies van het VHL-gen zal HIF niet worden afgebroken en leiden tot de aanmaak van groeifactoren en vorming van nieuwe bloedvaten die tumorgroei kan stimuleren.<sup>[4]</sup>

Niercelcarcinoom is bij ongeveer 22-24% van de patiënten al gemetastaseerd bij diagnose.<sup>[5]</sup> Metastasering vindt voornamelijk plaats in de longen (75%), weke delen (36%), het skelet (20%), de lever (18%) en de hersenen (5%).<sup>[1]</sup>

### 1.1.2 *Symptomen*

Bij meer dan de helft van de patiënten wordt de diagnose niercelcarcinoom gesteld op basis van een toevallsbevinding, dus asymptomatisch.<sup>[3]</sup> Optredende symptomen kunnen gerelateerd zijn aan metastasen (bij ±30% van de patiënten), aan klassieke verschijnselen van hematurie, pijn in de flank (bij ±10% van de symptomatische patiënten) en van een palpabele massa.<sup>[3]</sup> Bij 20% tot 40% van de patiënten kunnen verschillende paraneoplastische verschijnselen optreden, die kunnen bestaan uit cachexie, hypoalbuminemie, gewichtsverlies, verlies van eetlust en malaise. Met enige regelmaat optredende verschijnselen zijn anemie, koorts, hypercalciëmie en stijging van leverenzymen (Stauffer's syndroom).<sup>[3]</sup>

### 1.1.3 *Incidentie / Prevalentie*

Per jaar zijn er ongeveer 2500 nieuwe patiënten met niercelcarcinoom.<sup>[6]</sup> In Nederland waren er in 2017 ongeveer 13.000 patiënten waarvan 63% man was en 37% vrouw.<sup>[7]</sup> Zij vormen ongeveer 2% van het totaal aantal kankerpatiënten in Nederland.<sup>[3]</sup> In een eerder cohort (2008-2013) van een Nederlands register (PERCEPTION) van patiënten met een gemetastaseerd niercelcarcinoom lag het percentage mannelijke patiënten eveneens hoger (gewogen gemiddelde 68%).<sup>[8]</sup> Niercelcarcinoom komt voornamelijk voor bij een leeftijd ≥45 jaar, met een piek tussen 60 en 75 jaar.<sup>[3]</sup>

### 1.1.4 *Ernst*

Niercelcarcinoom is chirurgisch curabel wanneer dit in een vroeg stadium wordt

ontdekt.<sup>[3]</sup> Eenmaal gemetastaseerd is de overleving voor de meeste patiënten slecht, met een mediane overleving van 12 maanden.<sup>[3]</sup>

Voor de stadiëring van het niercelcarcinoom wordt gebruik gemaakt van de tumor-node-metastasis (TNM) classificatie.<sup>[9]</sup> Het beloop van niercelcarcinoom varieert, wat heeft geleid tot ontwikkeling van verschillende prognostische modellen om het risico van een individuele patiënt in te schatten.<sup>[9]</sup> Het International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium (IMDC) heeft een prognostisch model ontworpen om patiënten met gemetastaseerd niercelcarcinoom te classificeren op basis van zes risicofactoren bestaand uit:

- Karnofsky prestatiestatus, <80% (Appendix 1)
- Hemoglobinegehalte onder de normaalwaarde
- Tijd van diagnose tot behandeling <1 jaar
- Gecorrigeerd calcium boven de normaalwaarde
- Bloedplaatjes boven de normaalwaarde
- Neutrofielen boven de normaalwaarde

Op basis van de IMDC criteria kunnen patiënten in drie prognostische categorieën ingedeeld worden (Tabel 1).

Tabel 1 Schatting van de mediane algehele overleving bij eerste en tweedelijns behandeling op basis van de IMDC risicogroepen<sup>[9]</sup>

Aantal risicofactoren	Risico categorie	Mediane algehele overleving (OS) eerstelijns behandeling (maanden)	Mediane algehele overleving (OS) tweedelijns behandeling (maanden)
0	Gunstig	43,2	35,3
1-2	Intermediair	22,5	16,6
3-6	Ongunstig	7,8	5,4

#### 1.1.5 Standaardbehandeling / Vergelijkende behandeling

Informatie over de standaardbehandeling voor de eerstelijns voor patiënten met intermediaire of ongunstige categorie van niercelcarcinoom is beschreven in de Nederlandse richtlijn niercelcarcinoom van de Vereniging van Integrale Kankercentra.

Aangezien de Nederlandse richtlijn is verouderd en er is opgemerkt dat de praktijk mogelijk afwijkt van deze richtlijn<sup>[10]</sup>, beschrijven we hierna ook de ESMO richtlijn, de richtlijn van de European Association of Urology en de adviezen van de cieBOM.

#### Richtlijn niercelcarcinoom (2010)<sup>[3]</sup>

Patiënten met een gemetastaseerd heldercellig niercelcarcinoom met een intermediaire prognose na nefrectomie dienen te worden behandeld met sunitinib of bevacizumab en IFN- $\alpha$ . Aangezien er een verschil is in bijwerkingen en toediening moet deze keuze op basis van de individuele patiënt worden gemaakt.

Bij patiënten met een gemetastaseerd heldercellig niercelcarcinoom met een ongunstige prognose volgens MSKCC-criteria dient behandeling te worden gestart met een eerstelijns mTOR remmer in de vorm van temsirolimus (Tabel 2).

Tabel 2 Behandelstrategie in de 1<sup>e</sup> lijn volgens de Nederlandse richtlijn (2010)

Type RCC	MSKCC risicogroep	1 <sup>e</sup> lijns therapie
Heldercellig*	Gunstig of intermediair	Sunitinib IFN- $\alpha$ + bevacizumab Pazopanib**
	Ongunstig	Temsirolimus

\* Bij de niet-heldercellige en overige typen van niercelcarcinoom is geen standaardbehandeling voor handen. Patiënten dienen in onderzoeksverband behandeld te worden. Indien geen onderzoek beschikbaar is kan in overleg met de patiënt gekozen worden voor behandeling conform heldercellig niercelcarcinoom.

\*\* Fase III studie betrof aanzienlijk minder patiënten dan in fase III studie van andere target agents, derhalve de huidige aanbeveling van pazopanib als tweede optie.

De geneesmiddelen worden over het algemeen gebruikt zolang de patiënt er baat bij heeft op basis van progressie-vrije overleving en verdraagbare toxiciteit.<sup>[3]</sup>

#### Advies cieBOM (2019)

In 2019 beschreef de cieBOM dat aan patiënten met een gemetastaseerd heldercellig niercelcarcinoom met goede of intermediaire prognose als eerstelijns behandeling veelal een tyrosinekinaseremmer (TKI), zoals sunitinib of pazopanib wordt gegeven. Daarnaast kan sorafenib of tivozanib worden overwogen. Naast deze TKI's is de mTOR-remmer temsirolimus geregistreerd voor de groep met patiënten met gemetastaseerd niercelcarcinoom met slechte prognostische kenmerken.<sup>[11]</sup> Daarnaast is een positief advies uitgegeven voor cabozantinib. In dit artikel wordt beschreven dat sunitinib een standaard eerstelijns behandeling is in Nederland voor patiënten met een gemetastaseerd heldercellig niercelcarcinoom met een goede, intermediaire of slechte prognose.<sup>[11]</sup>

In februari 2019 gaf de cieBOM een positief advies voor de eerstelijns combinatiebehandeling met nivolumab en ipilimumab bij gemetastaseerd heldercellig niercelcarcinoom.<sup>[12]</sup>

#### ESMO richtlijn (2019)<sup>[13]</sup>

Als standaardtherapie bij de gunstige risicogroep worden sunitinib, bevacizumab + IFN- $\alpha$ , pazopanib en tivozanib geadviseerd, met hoge dosis IL2, sorafenib, en bevacizumab met lage dosis IFN als overige optie.

Bij de intermediaire risicogroep wordt nivolumab + ipilimumab geadviseerd, met cabozantinib, sunitinib, pazopanib, tivozanib en bevacizumab + IFN als overige optie.

Bij de ongunstige risicogroep wordt nivolumab + ipilimumab geadviseerd, met cabozantinib, sunitinib, pazopanib en temsirolimus als overige optie.

#### European Association of Urology (2018)<sup>[14]</sup>

Als standaardtherapie bij intermediaire of ongunstige risicogroep wordt de combinatie van ipilimumab met nivolumab geadviseerd. Daarnaast is er een zwakke aanbeveling voor cabozantinib, sunitinib voor beide risicogroepen en pazopanib voor de intermediaire risicogroep.

#### De Nederlandse praktijk

In een Zinnige Zorg traject van het Zorginstituut is het volgende opgemerkt:

De eerstelijnsbehandelingen bij patiënten met niercelcarcinoom bestond voor 73% van de populatie uit sunitinib, 14% uit pazopanib, 5% uit temsirolimus en 1% uit bevacizumab. De overige 8% van de patiënten kregen een eerstelijnsbehandeling die niet in de richtlijn werd aanbevolen.<sup>[10]</sup>

Van de patiënten met een bevestigde ongunstige prognose was het aandeel dat

behandeld werd met de in de richtlijn aanbevolen behandeling met temsirolimus laag (9%). In plaats daarvan werd 72% van de patiënten met een bevestigde ongunstige prognose behandeld met sunitinib. Uit een kwalitatieve analyse op basis van 12 klinische experts (betrokken oncologen bij het PERCEPTION register en/of EuroTARGET) blijkt dat het merendeel van de respondenten een voorkeur voor de orale toedieningsvorm van sunitinib in vergelijking met de intraveneuze toedieningsvorm van temsirolimus als reden aanvoert om sunitinib voor te schrijven in plaats van temsirolimus. Een kleine minderheid van de respondenten geeft aan dat de voorkeur van de patiënt voor de orale toedieningsvorm een reden hiervoor is. Ook wordt als reden genoemd dat er onvoldoende wetenschappelijk bewijs is voor temsirolimus bij deze patiënten.<sup>[10]</sup>

De Nederlandse Vereniging voor Urologie en de Nederlandse Vereniging voor Medische Oncologie zijn geconsulteerd om na te gaan wat de standaardbehandeling is voor patiënten met een gevorderd niercelcarcinoom met een ongunstig risicoprofiel. Tot op heden heeft het Zorginstituut hier nog geen reactie op ontvangen.

#### *Vergelijkende behandeling*

Voor de patiënten met een intermediaire prognose geven de verschillende richtlijnen eenduidig sunitinib aan als eerstelijns behandeloptie voor patiënten. Daarnaast blijkt dat het veelvuldig in de praktijk wordt toegepast en zal ipilimumab/nivolumab hiermee worden vergeleken.

Voor patiënten met een ongunstige prognose adviseert de Nederlandse richtlijn temsirolimus als eerstelijns behandeling. Recentelijk (februari 2019) gaf de cieBOM een advies waarin vermeld staat dat voornamelijk sunitinib in de eerstelijns wordt toegepast. De European Association of Urology adviseert enkel ipilimumab in combinatie met nivolumab voor beide risicogroepen, met daarnaast een zwakke aanbeveling voor sunitinib of cabozantinib. In de praktijk wordt gesignaleerd dat sunitinib vaker wordt voorgeschreven bij patiënten met een ongunstige prognose. Om deze reden is bij deze beoordeling een vergelijking gemaakt met sunitinib. Aangezien cabozantinib pas zeer recentelijk door de cieBOM (februari 2019) wordt geadviseerd (met daarbij de kanttekening dat de resultaten gebaseerd zijn op een fase II studie) en te verwachten is dat dit nog niet wordt toegepast in de praktijk, is hier nog geen vergelijking mee gemaakt.

#### 1.1.6 *Ipilimumab (Yervoy®), 5 mg/ml concentraat voor oplossing voor infusie Nivolumab (Opdivo®), 10 mg/ml concentraat voor oplossing voor infusie*

##### 1.1.6.1 *Geregistreerde indicatie*

Ipilimumab is geregistreerd voor de behandeling van melanoom en niercelcarcinoom. Nivolumab is geregistreerd voor de behandeling melanoom, niet-kleincellig longkanker, niercelcarcinoom, klassiek Hodgkin Lymfoom, plaveiselcelcarcinoom van het hoofd-halsgebied en urotheelcarcinoom.

In dit rapport wordt de volgende geregistreerde indicatie besproken:  
Ipilimumab is in combinatie met nivolumab geïndiceerd voor de eerstelijns behandeling van gevorderd niercelcarcinoom met intermediair/ ongunstig risicoprofiel bij volwassenen.

##### 1.1.6.2 *Dosering*

De aanbevolen dosering is 1 mg/kg ipilimumab in combinatie met 3 mg/kg nivolumab intraveneus toegediend om de 3 weken voor de eerste 4 doses. Dit wordt dan gevolgd door een tweede fase waarbij nivolumab als monotherapie intraveneus wordt toegediend als 240 mg om de 2 weken of als 480 mg om de 4 weken. Voor de monotherapie-fase dient de eerste dosis nivolumab te worden toegediend;



- 3 weken na de laatste toediening van de combinatie ipilimumab en nivolumab als er 240 mg iedere 2 weken wordt gebruikt of
- 6 weken na de laatste toediening van de combinatie ipilimumab en nivolumab als er 480 mg iedere 4 weken wordt gebruikt

De behandeling met (ipilimumab in combinatie met) nivolumab moet worden voortgezet zolang klinische verbetering wordt waargenomen of totdat de behandeling door de patiënt niet meer wordt verdragen.

Dosisescalatie of –verlaging wordt niet aanbevolen. Uitstel of staken van het toedienen kan nodig zijn afhankelijk van de individuele veiligheid en verdraagbaarheid.

Nivolumab in combinatie met ipilimumab moet definitief gestaakt worden in geval van:

- Graad 4 of opnieuw optredende graad 3 bijwerkingen
- Graad 2 of 3 bijwerkingen die aanhouden, ondanks behandeling

Indien nivolumab toegediend wordt in combinatie met ipilimumab en een van de middelen wordt gestaakt, dan moet het andere middel ook worden gestaakt. Wanneer de behandeling na een onderbreking weer wordt hervat, dan kan de combinatiebehandeling of nivolumab monotherapie weer worden hervat op basis van de beoordeling van de individuele patiënt.<sup>[15]</sup>

#### 1.1.6.3 Werkingsmechanisme

##### Ipilimumab

Cytotoxische T-lymfocyten antigeen-4 (CTLA-4) is een belangrijke regulator van T-celactiviteit. Ipilimumab is een CTLA-4 immuun checkpoint remmer die de remmende signalen van de T-cel blokkeert die worden opgewekt door het CTLA-4 pathway. Hierdoor neemt het aantal reactieve effector T-cellen toe die gemobiliseerd worden om een directe T-cel immuunaanval op te wekken die zich richt tegen tumorcellen. CTLA-4 blokkering kan ook de regulerende T-celfunctie verminderen, wat kan bijdragen aan een anti-tumor immuunreactie. Ipilimumab kan selectief het aantal regulerende T-cellen doen afnemen op de plaats van de tumor. Dit leidt tot een toename in de verhouding van effector T-cellen / regulerende T-cellen in de tumor en dit veroorzaakt tumorcel dood.<sup>[15]</sup>

##### Nivolumab

Nivolumab is een humaan immunoglobuline G4 (IgG4) monoklonaal antilichaam (HuMAb), dat zich bindt aan de geprogrammeerde celdood-1 (PD-1)-receptor en de interactie met PD-L1 en PD-L2 blokkeert. De PD-1-receptor is een negatieve regulator voor T-cel-activiteit, waarvan is aangetoond dat deze betrokken is bij de controle van T-cel-immuunresponsen. De liganden PD-L1 en PD-L2, die tot uiting komen in antigeen-presenterende cellen, kunnen door tumoren of andere cellen in de micro-omgeving van de tumor tot expressie worden gebracht. Hechting van PD-1 aan deze liganden zorgt voor de remming van T-cel-proliferatie en secretie van cytokines. Nivolumab maakt T-cel-responsen mogelijk, waaronder anti-tumorresponsen, door middel van blokkering van PD-1 binding aan – PD-L1 en PD-L2 liganden.<sup>[15]</sup>

Gecombineerde nivolumab (anti-PD-1) en ipilimumab (anti-CTLA-4) gemedieerde remming resulteert in verbeterde anti-tumor responsen in gemetastaseerd melanoom. In muriene syngeneïsche tumormodellen resulteerde duale blokkade van PD-1 en CTLA-4 in synergistische anti-tumor activiteit.<sup>[15]</sup>

- 1.1.6.4 Bijzonderheden  
Op 17 december 2018 verzocht de minister van Medische Zorg en Sport het Zorginstituut om ipilimumab te beoordelen omdat deze in de 'pakketsluis' voor intramurale geneesmiddelen zou worden geplaatst voor de behandeling van gevorderd niercelcarcinoom. Voor nivolumab is reeds een financieel arrangement afgesloten.

## 1.2 Vraagstelling literatuuronderzoek

- 1.2.1 *Vraagstelling*  
Wat is de therapeutische waarde van ipilimumab in combinatie met nivolumab (Yervoy icm Opdivo®) bij eerstelijns behandeling van gevorderd niercelcarcinoom met intermediair/ongunstig risicoprofiel bij volwassenen vergeleken met sunitinib?
- 1.2.2 *Patiëntenpopulatie*  
Volwassen patiënten met een gevorderd niercelcarcinoom met een intermediair/ongunstig risicoprofiel
- 1.2.3 *Interventie*  
Ipilimumab in combinatie met nivolumab
- 1.2.4 *Behandeling waarmee wordt vergeleken*  
Sunitinib
- 1.2.5 *Relevante uitkomstmaten*  
Een cruciale uitkomstmaat voor effectiviteit is de overlevingsduur. De voorkeur gaat uit naar het meten van algehele overleving (OS). Progressie vrije overleving (PFS), gedefinieerd als tijd van randomisatie tot hetzij ziekteprogressie hetzij dood ongeacht oorzaak, beschouwen we als surrogaat uitkomstmaat voor algehele overleving. Ziekteprogressie dient te worden bepaald middels de RECIST criteria. Indien er doorslaggevende gegevens over OS beschikbaar zijn, zal rapportage van PFS slechts descriptief zijn.  
De commissie Beoordeling Oncologische Middelen (cieBOM) van de Nederlandse Vereniging voor Medische Oncologie (NVMO) hanteert voor de grens voor een positief advies een puntschatting van de relatieve effecten (hazard ratio) van ten minste 0,70 op (progressievrije) overleving of een verlenging van mediane (progressievrije) overleving van ten minste 12 weken.

Kwaliteit van leven beschouwen we tevens als belangrijke uitkomstmaat. Instrumenten om de levenskwaliteit te meten zijn de FACT-G (Functional Assessment of Cancer Therapy – General) en de EORTC QLQ-30 (European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire). Voor de beoordeling van nierkankersymptomen wordt de FKSI (Functional Assessment of Cancer Therapy Kidney Symptom Index) vragenlijst gebruikt. Andere instrumenten ter beoordeling van patiënt-gerapporteerde uitkomsten zijn de TSQM (Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication), de EQ-5D (EuroQol Group's self-reported health status measure), de CES-D (Centers for Epidemiologic Studies-Depression) en de FACIT (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy). De minimally important difference (MID) voor de EQ-5D is 0,08 voor kanker op basis van UK-index scores<sup>[16]</sup> en voor de EORTC QLQ-30 is de MID = 5-10<sup>[17]</sup>, voor de FKSI is deze 2-3 punten<sup>[18]</sup> en voor de FACT-G 3-7 punten<sup>[19]</sup>.

Tumorrespons (complete respons, partiële respons en stabiele ziekte) is eveneens gedefinieerd volgens de RECIST criteria. De 'overall response rate' is de som van complete en partiële respons. Deze uitkomstmaat is niet doorslaggevend voor

besluitvorming en daarom geclassificeerd als 'niet belangrijk'.

Ernstige ongunstige effecten zijn eveneens een cruciale uitkomstmaat. Hiervoor analyseren we de incidentie van graad 3-5 ongunstige effecten en het aantal stakers als gevolg van ongunstige effecten.

*1.2.6 Relevante follow-up duur*

De mediane overleving bij eerstelijns behandeling van patiënten met een intermediaire prognose op basis van de IMDC risicoclassificatie is 22,5 maanden en bij patiënten met een ongunstige prognose 7,8 maanden. Om een effect op algehele overleving aan te tonen wordt daarom uitgegaan van een follow-up duur van minimaal twee jaar.

*1.2.7 Vereiste methodologische studiekenmerken*

Als onderbouwing van de therapeutische waarde is een direct vergelijkend gerandomiseerd fase III onderzoek van voldoende omvang vereist. Dubbelblind onderzoek heeft de voorkeur, maar mogelijk is dit niet haalbaar indien er sprake is van een verschillend doseringsschema.



## 2 Zoekstrategie & selectie van geschikte studies

### 2.1 Zoekstrategie

Bij de beoordeling werd gebruik gemaakt van de Samenvatting van de productkenmerken (SPC) van het registratiedossier en de European Public Assessment Report (EPAR) van de European Medicines Agency (EMA). Tevens is er een literatuursearch verricht met de zoektermen:

“Ipilimumab OR Yervoy” AND “Nivolumab OR Opdivo” AND “Renal cell carcinoma”.

### 2.2 Databases & websites

De literatuursearch is doorgevoerd in Medline en de Cochrane Library voor de periode tot januari 2019. Er is hierbij gefilterd op klinische trails, meta-analyses en systematische reviews.

De websites van de volgende organisaties zijn gescreend betreffende uitgebrachte standpunten omtrent eerstelijnsbehandeling van gevorderd niercelcarcinoom met intermediair/ongunstig risicoprofiel bij volwassenen:

Commissie BOM - Nederlandse Vereniging voor Medische Oncologie

De websites van de volgende organisaties zijn gescreend betreffende richtlijnen voor eerstelijnsbehandeling van gevorderd niercelcarcinoom met intermediair/ongunstig risicoprofiel bij volwassenen:

Integraal Kankercentrum Nederland

European Association of Urology

European Society for Medical Oncology

### 2.3 Selectiecriteria

In- en exclusie van de gevonden literatuur gebeurde op basis van abstracts. Indien artikelen niet op basis van de abstract konden worden geëxcludeerd zijn de gehele artikelen bekeken.

De volgende in- en exclusiecriteria zijn gebruikt bij de selectie van artikelen:

- Alleen fase III studies komen in aanmerking, tenzij het bewijs beperkt is tot fase II studies
- Engelstalig
- Studies bestaande uit indirecte vergelijkingen werden geëxcludeerd indien er een direct vergelijkende studie beschikbaar was

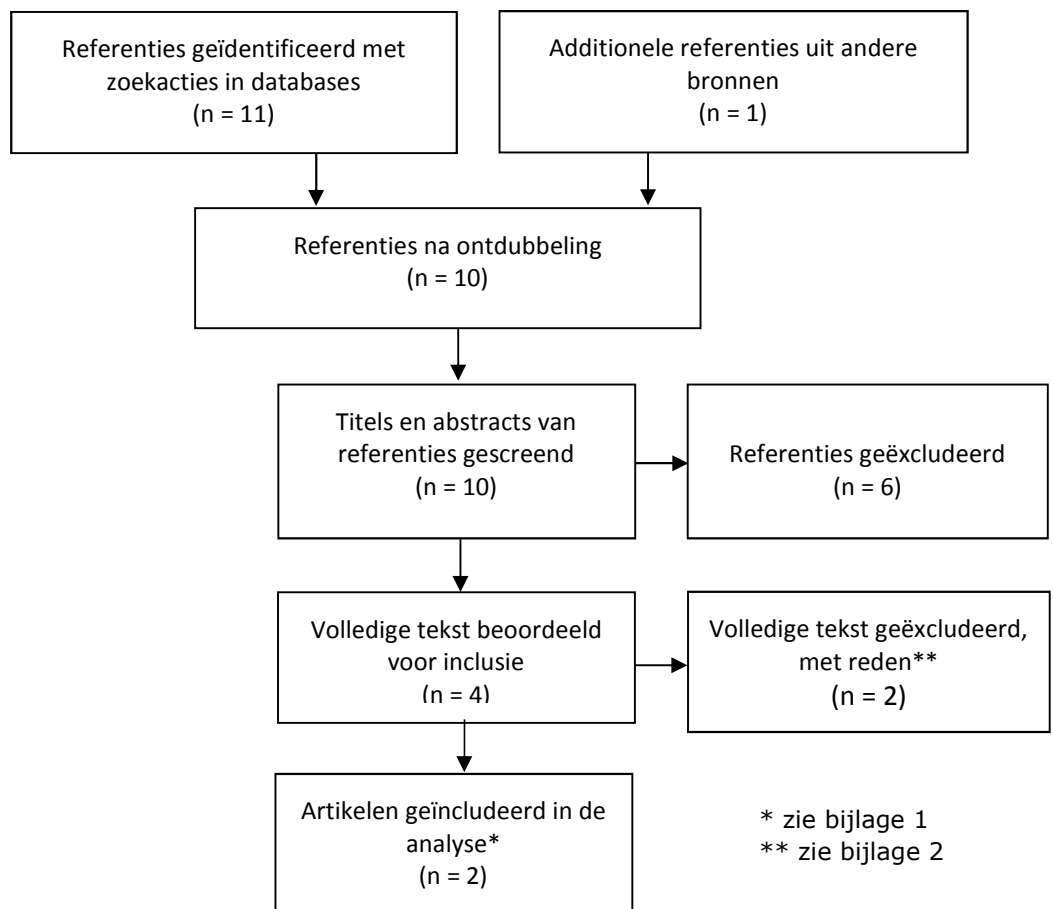


## 3 Resultaten

### 3.1 Resultaten literatuursearch

De PRISMA flowchart (Figuur 1) geeft het selectieproces weer.

Figuur 1: Flowchart literatuursearch



Er zijn 2 studies geïncludeerd op basis van de literatuursearch. Beide studies presenteren resultaten van de onderstaande studie:

- De CA2029214 studie, ook wel bekend als de CheckMate 214 studie. Een open-label, gerandomiseerde multicenter fase III studie waarin de combinatie ipilimumab + nivolumab wordt vergeleken met sunitinib bij patiënten met een niercelcarcinoom met een intermediair of ongunstig risicoprofiel.

De kenmerken van de geselecteerde studies zijn weergegeven in bijlage 1. De geëxcludeerde studies zijn weergegeven in bijlage 2. De geïncludeerde richtlijnen en overige bronnen zijn weergegeven in bijlage 3.

## 3.2 **Gunstige effecten**

### 3.2.1 *Evidentie*

De veiligheid en werkzaamheid van ipilimumab 1 mg/kg in combinatie met nivolumab 3 mg/kg, voor de behandeling van gevorderd/gemetastaseerd RCC werd onderzocht in een gerandomiseerde, open label fase 3-studie (CheckMate 214). Aan de studie namen patiënten (18 jaar of ouder) deel met niet eerder behandelde, gevorderde of gemetastaseerd niercelcarcinoom met een heldercellige component. De populatie voor primaire werkzaamheid bestond uit patiënten met een intermediair/ongunstig risicoprofiel met minimaal 1 of meer van 6 prognostische risicofactoren volgens de IMDC criteria. Aan deze studie namen patiënten deel ongeacht hun tumor-PD-L1-status. Patiënten met Karnofsky score <70% en patiënten met hersenmetastasen of autoimmuunziekten in hun medische voorgeschiedenis, actieve auto-immuunziekte of medische aandoeningen met noodzaak van systemische immunosuppressie, werden uitgesloten van deelname aan de studie. Patiënten werden gestratificeerd naar prognostische IMDC score en regio.

Er werden in totaal 1096 patiënten gerandomiseerd in de studie, daarvan hadden 847 patiënten een intermediair/ongunstig risicoprofiel. De interventiegroep (n=425) kreeg ipilimumab 1 mg/kg intraveneus toegediend gedurende 30 minuten in combinatie met nivolumab intraveneus toegediend gedurende 60 minuten iedere 3 weken voor 4 doses gevolgd door nivolumab als monotherapie 3 mg/kg iedere 2 weken. De controlegroep kreeg sunitinib (n=422) 50mg dagelijks, oraal toegediend gedurende 4 weken gevolgd door 2 weken zonder behandeling, iedere cyclus. De overige 249 patiënten hadden een gunstig risicoprofiel (niet beoordeeld in dit rapport). De behandeling werd voortgezet zolang er klinisch voordeel werd waargenomen of tot de behandeling niet langer werd verdragen. De eerste beoordelingen van de tumor werden 12 weken na randomisatie uitgevoerd, het eerste jaar daarna iedere 6 weken en daarna iedere 12 weken tot progressie of staken van de behandeling (datgene wat als laatste optrad). Behandeling na progressie, zoals door de onderzoeker beoordeeld volgens RECIST versie 1.1, was toegestaan op basis van een protocolwijzing, nadat het primaire eindpunt was bereikt. De primaire uitkomstmaten voor effectiviteit en werkzaamheid waren OS, ORR en PFS zoals beoordeeld door een BICR (Blinded Independent Central Review) bij patiënten met een intermediair/ongunstig risicoprofiel.

Kenmerken bij baseline waren over het algemeen gelijk verdeeld over de twee groepen. De mediane leeftijd was 61 jaar (spreiding: 21-85) met 38% ≥ 65 jaar en 8% ≥ 75 jaar. De meerderheid van de patiënten was man (73%) en blank (87%) en 31% en 69% van de patiënten had een baseline-KPS van respectievelijk 70 tot 80% en 90 tot 100%. De mediane tijdsduur vanaf initiële diagnose tot randomisatie was 0,4 jaar in zowel de groep met ipilimumab/nivolumab als die met sunitinib.

De mediane duur van de behandeling was 7,9 maanden (spreiding: 1 dag – 21,4+ maanden) bij met ipilimumab plus nivolumab behandelde patiënten en was 7,8 maanden (spreiding: 1 dag – 20,2+ maanden) bij sunitinib behandelde patiënten. De behandeling met ipilimumab plus nivolumab werd voortgezet tot na progressie bij 29% van de patiënten.

Een vervolgbehandeling werd ontvangen door 46% van de patiënten in de ipilimumab + nivolumab groep en 58% van de patiënten in de sunitinib groep van alle gerandomiseerde patiënten. Daarvan bestond 39% in de ipilimumab + nivolumab groep uit systemische therapie waarvan 51% met sunitinib behandeld



werd en 33% met pazopanib. In de sunitinib groep ontving 54% systemische therapie, waarvan 50% met nivolumab behandeld werd en 35% met axitinib.

### 3.2.2 Resultaten

#### *Algehele overleving*

De resultaten op algehele overleving zijn gebaseerd op een interimanalyse, bij overlijden van 51% van het totale aantal beraamde sterfgevallen in de power analyse. In totaal was 32,9% (140/425) van de patiënten in de nivolumab + ipilimumab arm en 44,5% (188/422) van de patiënten in de sunitinib arm ten tijde van de interimanalyse overleden. De mediane follow-up tijdens deze interimanalyse was 25,2 maanden met een minimale follow-up van 17,5 maanden.

Er is een positief effect op overleving waargenomen binnen patiënten met een intermediaire/ongunstige prognose behandeld met ipilimumab/nivolumab in vergelijking met sunitinib, en dit effect was tevens significant ( $p < 0,0001$ ) op basis van de vooraf gestelde significantiegrens ( $p = 0,002$ ) voor deze interimanalyse (HR 0,63; 99,8% BI: 0,44–0,89). De mediane OS was ten tijde van deze interimanalyse nog niet bereikt in de ipilimumab + nivolumab-arm en bedroeg 26,0 maanden in de sunitinib arm (Tabel 3).

De 1-jaarsoverleving bedroeg 80% (95% BI: 76-84) in de met ipilimumab + nivolumab behandelde patiënten en 72% (95% BI: 67-76) in de met sunitinib behandelde patiënten. De 18-maanden overleving bedroeg 75% (95% BI: 70-78) in de ipilimumab + nivolumab groep ten opzichte van 60% (95% BI: 55-65) in de sunitinib groep.

In een update van de OS analyse ( $\pm 7$  maanden later), bij 58% van het totale aantal beraamde sterfgevallen voor de finale OS analyse, werd tevens een significant verschil waargenomen (HR 0,66; 95% BI: 0,54-0,81).

#### *Progressievrije overleving*

Bij patiënten behandeld met ipilimumab + nivolumab wordt een mediane progressievrije overleving gerapporteerd van 11,6 maanden (95%-BI: 8,7-15,5) en bij sunitinib van 8,4 maanden (95%-BI: 7,0-10,8). Bij patiënten uit de ipilimumab + nivolumab groep werd er bij 228 (53,6%) patiënten een PFS event waargenomen (197 progressie en 31 doden) en bij 228 (54,0%) patiënten in de sunitinib groep (185 progressie en 43 doden). Er wordt geen significant verschillend effect gerapporteerd (HR 0,82; 0,64-1,05).

#### *Kwaliteit van leven effecten*

De kwaliteit van leven effecten zijn gemeten met de EQ5D, de FACT-G en de FKSI-19 (Appendix 3).<sup>[20, 19]</sup> Het percentage patiënten dat de vragenlijsten voltooide was meer dan 80% van alle patiënten die nog in leven waren en in de studie zaten voor alle patient reported outcomes tot week 103.

Een hogere FACT-G score op een schaal van 0 tot 108 punten, correspondeert met een betere kwaliteit van leven.<sup>[21]</sup> De gemiddelde verandering van de baseline na 103 weken was 4,8 (95% BI 1,7 – 7,8) voor ipilimumab + nivolumab ten opzichte van -4,3 (95% BI -8,5 – -0,11) voor sunitinib ( $p = 0,0005$ ).

Een hogere FKSI-19 op een schaal van 0 tot 79 correspondeert met een betere kwaliteit van leven. De gemiddelde verandering van de baseline na 103 weken was 4,0 (95% BI 1,9 – 6,1) voor ipilimumab in combinatie met nivolumab ten opzichte van -3,1 (95% BI -6,0 – 0,3) voor sunitinib ( $p < 0,0001$ ).

Er was geen significant verschil in EQ-5D na 103 weken.

Tevens wordt gerapporteerd dat de tijd tot verlies van de kwaliteit van leven significant verminderd was door ipilimumab + nivolumab op alle 3 de schalen: FKSI 19 totaalscore HR=0,54 (95% BI: 0,46-0,63); FACT-G totaalscore HR=0,63 (95% BI: 0,52-0,75); en EQ-5D-3L VAS score HR=0,75 (95% BI 0,63 - 0,89) en EQ-5D-

3L UK utiliteitsindex HR=0,67 (95% BI: 0,57-0,80).

*Additionele analyses*

Een subgroep analyse voor PD-L1 expressie was vooraf gedefinieerd. Patiënten met een PD-L1 expressie  $\geq 1\%$  lijken een groter verschil in algehele overleving te hebben bij behandeling met ipilimumab + nivolumab ten opzichte van sunitinib (HR 0,45 95% BI: 0,29-0,71). Binnen patiënten met een PD-L1 expressie  $< 1\%$  is het effect op algehele overleving in het voordeel van ipilimumab + nivolumab weliswaar kleiner, maar tevens significant (HR 0,73; 95% BI: 0,56-0,96).

Patiënten  $< 65$  jaar lijken meer baat (HR 0,53: 95% BI: 0,40-0,71) te hebben bij ipilimumab + nivolumab ten opzichte van patiënten  $\geq 65$  jaar, dit moet echter met voorzichtigheid geïnterpreteerd worden aangezien het een niet vooraf gespecificeerde analyse betreft.

Tabel 3: GRADE evidence profile ipilimumab i.c.m. nivolumab in vergelijking met sunitinib bij volwassen patiënten met een gevorderd niercelcarcinoom met een intermediair/ongunstig risicoprofiel

Certainty assessment							Aantal patiënten / effect				Certainty	Importantie
Aantal studies	Studie-opzet	Risk of bias	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauwkeurigheid	Andere factoren	Ipilimumab/nivolumab	Sunitinib	Relatief	Absoluut (95% BI)		
Algehele overleving (mediane follow-up 25,2 maanden; minimale follow-up 17,5 maanden)												
1	Gerandomiseerde trial	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	ernstig <sup>a</sup>	niet gevonden	Mediaan mnd (95% BI): niet bereikt (28,2 – NB)	Mediaan mnd (95% BI): 26,0 (22,1 – NB)	<b>HR 0,63</b> (99,8% BI 0,44 tot 0,89) <sup>a</sup>	Verschil mediaan: <b>NB</b>	⊕⊕⊕○ REDELIJK	CRUCIAAL
Overleving na 12 maanden												
1	Gerandomiseerde trial	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	ernstig <sup>b</sup>	niet gevonden	80% (95% BI: 76-84)	72% (95% BI: 67-76)		8% (geen BI bekend)	⊕⊕⊕○ REDELIJK	CRUCIAAL
Overleving na 18 maanden												
1	Gerandomiseerde trial	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	ernstig <sup>b</sup>	niet gevonden	75% (95% BI: 70-78)	60% (95% BI: 55-65)		15% (geen BI bekend)	⊕⊕⊕○ REDELIJK	CRUCIAAL
Kwaliteit van leven												

Certainty assessment							Aantal patiënten / effect				Certainty	Importantie
Aantal studies	Studie-opzet	Risk of bias	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauwkeurigheid	Andere factoren	Ipilimumab/ nivolumab	Sunitinib	Relatief	Absoluut (95% BI)		
1	Gerandomiseerde trial	Ernstig <sup>c</sup>	Niet ernstig	Niet ernstig	Niet ernstig	Niet gevonden	<u>Verandering van baseline na 103 weken:</u> EQ-5D: NS; FACT-G: 4,8 (95% BI 1,7 – 7,8) voor IPI + NIVO en -4,3 (95% BI -8,5 – -0,11) voor sunitinib FSKI 19: 4,0 (95% BI 1,9 – 6,1) voor IPI + NIVO en -3,1 (95% BI -6,0 – 0,3) voor sunitinib				⊕⊕⊕○ REDELIJK	BELANGRIJK
Incidentie graad 3-4 ongunstige effecten gerelateerd aan de behandeling												
1	Gerandomiseerde trial	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig <sup>d</sup>	ernstig <sup>e</sup>	niet gevonden	250/547 (45,7%)	335/535 (62,6%)	<b>RR 0,73</b> (95% BI 0,65 tot 0,82)	<b>167 minder per 1.000</b> (van 111 minder tot 250 minder)	⊕⊕⊕○ REDELIJK	CRUCIAAL
Incidentie patiënten dat staakt als gevolg van ongunstige effecten gerelateerd aan de behandeling												
1	Gerandomiseerde trial	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig <sup>d</sup>	niet ernstig	niet gevonden	118/547 (21,6%)	63/535 (11,8%)	<b>RR 1,83</b> (95% BI 1,38 tot 2,43)	<b>100 meer per 1.000</b> (van 70 meer tot 186 meer)	⊕⊕⊕⊕ HOOG	CRUCIAAL

BI: Betrouwbaarheidsinterval; HR: Hazard Ratio; RR: Risk ratio; mnd: maanden; NS: niet significant; NB: niet bekend

- De schatting is onnauwkeurig omdat de klinische relevantiegrens ruim wordt overschreden. Ook in een update van de OS analyse met 375 events (58% van het totaal aantal geraamde sterfgevallen voor de finale OS analyse) blijft de schatting onnauwkeurig: HR 0,66 (95% BI: 0,54 – 0,81), p-waarde <0,0001.
- Er is geen betrouwbaarheidsinterval bekend van het absolute verschil.

- c. De studie is niet geblindeerd.
- d. Geanalyseerd in de intention-to-treat populatie (intermediair/ongunstig risicoprofiel inclusief gunstig risicoprofiel). De incidentie van ongunstige effecten (graad 3-4) gerelateerd aan de behandeling is echter zeer overeenkomend tussen de populatie met een intermediair/ongunstig risicoprofiel (nivo/ipi: 44,9% en sunitinib: 61,1%, RR 0,73 [0,65 tot 0,84]) en de ITT-populatie (nivo/ipi: 45,7% en sunitinib: 62,2%, RR 0,73 [0,65 tot 0,82]). De incidentie van *ernstige* ongunstige effecten (graad 3-4 resulterend in hospitalisatie) gerelateerd aan de behandeling, zoals vermeld in de GRADE tabel voor de ITT populatie, zijn niet apart gerapporteerd voor de populatie met een intermediair/ongunstig risicoprofiel in de EPAR, maar er wordt vermeld dat deze incidentie tevens niet verschillend is tussen de populaties. Derhalve is er niet afgewaardeerd voor indirect bewijs.
- e. Er is onzekerheid in de effectschatting omdat het betrouwbaarheidsinterval tot 0,82 loopt, uitgaande van een klinische relevantiegrens van 0,75.



### 3.2.3 *Discussie*

De studie betreft een gerandomiseerde multicenter studie waarbij ipilimumab + nivolumab is vergeleken met sunitinib in 28 landen met 175 behandelcentra. De baselinekarakteristieken waren nagenoeg gelijk verdeeld over de ipilimumab + nivolumab en sunitinib groep na randomisatie. Patiënten waren niet gematcht op de PD-L1 expressie, maar deze bleek ongeveer gelijk verdeeld te zijn over de studiearmen.

De CheckMate 214 studie is een gerandomiseerde fase III studie waarbij er niet geblindeerd is, wat acceptabel is aangezien ipilimumab + nivolumab beide intraveneus worden toegediend en sunitinib oraal. Aangezien algehele overleving de primaire uitkomstmaat is, is het onwaarschijnlijk dat dit de resultaten heeft beïnvloed. Daarnaast is PFS door een onafhankelijk comité beoordeeld. Er kan door het gebrek aan blindering wel bias opgetreden zijn bij het beoordelen van de kwaliteit van leven effecten.

De belangrijkste beperking van deze studie is dat de combinatietherapie van ipilimumab + nivolumab niet is vergeleken met monotherapie van nivolumab. Om de effectiviteit van de behandeling te beoordelen had de combinatietherapie vergeleken moeten worden met nivolumab monotherapie en sunitinib. Zonder deze vergelijking blijft onduidelijk wat de meerwaarde is van de combinatietherapie en of er daadwerkelijk sprake is van een synergistisch effect op effectiviteit. Met name de toegevoegde waarde van ipilimumab is hierdoor niet vastgesteld. Deze bevinding heeft ook tot discussie geleid binnen de European Medicines Agency (EMA). De EMA heeft bij een herbeoordeling positief geoordeeld voor registratie. Er werd geconcludeerd dat de benefit/risk ratio positief was ondanks de onzekerheid over de exacte contributie van ipilimumab aan de combinatietherapie, vanwege een klinisch relevant positief effect op de algehele overleving met een aanvaardbaar toxiciteitsprofiel en met de motivatie dat er nog geen andere behandelopties bestaan met soortgelijke positieve effecten. Daarnaast werd op basis van indirecte gegevens geconcludeerd dat de toevoeging van ipilimumab voldoende is onderbouwd op basis van complementaire werkingsmechanismen van de twee middelen in de combinatietherapie, de activiteit die werd waargenomen in B16 tumor muismodellen bij melanoom, evidentie voor werkzaamheid van de afzonderlijke middelen bij melanoom, de vastgestelde contributie van ipilimumab aan de combinatie met nivolumab bij melanoom, en de overweging dat deze effecten ook relevant zijn bij niercelcarcinoom op basis van de werkingsmechanismen. Daarnaast zou er een studie moeten worden uitgevoerd naar de precieze contributie van ipilimumab aan de combinatietherapie. Nivolumab wordt als monotherapie in de tweedelijns toegepast bij niercelcarcinoom, waardoor er te verwachten is dat nivolumab monotherapie mogelijk ook effectief zal zijn in de eerstelijns behandeling van niercelcarcinoom. De toegevoegde waarde van ipilimumab wordt verder onderzocht in de PAES studie waarbij ipilimumab + nivolumab wordt vergeleken met nivolumab + placebo in dezelfde patiëntenpopulatie. Indien in deze trial geen verschil in progressievrije overleving waar te nemen is, wordt een netwerk meta-analyse uitgevoerd om de algehele overleving van patiënten behandeld met nivolumab te vergelijken met patiënten behandeld met sunitinib. Deze trial dient voor 30 september 2021 te worden afgerond.<sup>[15]</sup>

De studiepopulatie komt niet geheel overeen met de Nederlandse populatie. Enkel patiënten met een heldercellig niercelcarcinoom zijn geïnccludeerd. De verwachting is dat patiënten met een niet heldercellig niercelcarcinoom hetzelfde behandeld zullen worden. Het is niet bekend wat de effectiviteit is van ipilimumab + nivolumab bij

patiënten met een niet heldercellig niercelcarcinoom.<sup>[20]</sup> Daarnaast zijn enkel patiënten met een Karnofsky score  $\geq 70$  geïncludeerd. De effectiviteit van ipilimumab + nivolumab bij patiënten met een Karnofsky score  $< 70$  is niet bekend. Ongeveer 30% van de Nederlandse populatie heeft een ECOG score  $> 1$  wat overeenkomt met een Karnofsky score  $< 70$ .<sup>[8]</sup> Ook waren relatief meer mannen geïncludeerd ten opzichte van de Nederlandse populatie uit de PERCEPTION database (73% ten opzichte van 68%).<sup>[8]</sup>

Het IMDC risicoprofiel waarop patiënten worden gecategoriseerd naar een intermediair of ongunstig risicoprofiel is gebaseerd op een risicostratificatie van patiënten die met VEGF-targeted agents werden behandeld.<sup>[22]</sup> Het is onduidelijk of dit risicoprofiel ook passend is voor patiënten die met ipilimumab + nivolumab behandeld worden.

Ipilimumab + nivolumab heeft een statistisch significant effect op sterfte en dit is waarschijnlijk (bewijs van redelijke kwaliteit) een klinisch relevant effect. Het effect op de algehele overleving is gebaseerd op een interimanalyse, waarvan bekend is dat dit mogelijk een overschatting geeft van het behandel-effect aangezien de data nog immatuur zijn (51% van het aantal geraamde events heeft plaatsgevonden).<sup>[23]</sup> Het is onzeker hoe de puntschatter en het betrouwbaarheidsinterval uitvalt in de finale analyse. Op basis van de PASKWIL criteria is ipilimumab + nivolumab superieur aan sunitinib op basis van een puntschatting van de OS hazard ratio  $< 0,7$ .

Het is opvallend dat er een effect wordt gezien op algehele overleving, maar niet op progressievrije overleving. Hiervoor is geen verklaring gevonden. Bij nivolumab in de tweede lijn bij gemetastaseerd niercelcarcinoom is eerder waargenomen dat er wel een effect op OS is waargenomen, maar geen effect op PFS. De commissie BOM concludeerde in dit geval ook dat dit verschil niet te verklaren is.<sup>[24]</sup>

De kwaliteit van leven metingen geven een significante verbetering aan voor patiënten die behandeld worden met ipilimumab + nivolumab ten opzichte van sunitinib. Vanwege het gebrek aan blinding, bestaat er een risico op bias. Aangezien de vragenlijsten door  $> 80\%$  van de patiënten is ingevuld, is de verwachting dat de patiëntkarakteristieken overeenkomen met de geïncludeerde patiënten met een intermediair of ongunstig risicoprofiel. Hierdoor is het waarschijnlijk dat de kwaliteit van leven klinisch relevant beter is ten opzichte van sunitinib op basis van de FACT-G (verschil  $> 7$  punten) en de FSKI-19 (verschil  $> 3$  punten).

In een vooraf gespecificeerde subgroep analyse lijken patiënten met een PD-L1 expressie  $\geq 1\%$  een groter verschil in algehele overleving te hebben ten opzichte van patiënten met een onbekende of  $< 1\%$  PD-L1 expressie. Dit verschil lijkt vooral samen te hangen met een verminderde effectiviteit van sunitinib in de controlegroep (bij de patiënten met een PD-L1 expressie  $> 1\%$ ). Het effect in het voordeel van ipilimumab + nivolumab blijft aanwezig bij patiënten met een PD-L1 expressie  $< 1\%$ . In de EPAR wordt opgemerkt dat er problemen waren met de methodologie van het scoren van de PD-L1 expressie (bijv. het niet scoren van immuuncellen) en dat de resultaten daardoor niet overtuigend zijn. Een nieuwe analyse, met een andere score methode voor de PD-L1 status, wordt verwacht in maart 2019.

Patiënten mochten met een opvolgende therapie behandeld worden nadat het primaire eindpunt was bereikt. Veel patiënten in de ipilimumab + nivolumab groep werden behandeld met sunitinib of pazopanib. In de sunitinib groep werd een deel van de patiënten behandeld met nivolumab en met axitinib. In Nederland wordt



tweedelijns behandeling cabozantinib of nivolumab geadviseerd. Beide behandelarmen lijken daarmee onderbehandeld ten opzichte van de Nederlandse situatie. De kwaliteit van het bewijs is hiervoor echter niet afgewaardeerd, aangezien er geen relevant verschil in het voordeel van een van beide behandelarmen op effectiviteit door onderbehandeling in de 2<sup>e</sup> lijn wordt verwacht.

#### 3.2.4

##### *Conclusie*

In de totale populatie van patiënten met een gevorderd niercelcarcinoom met een intermediaire/ongunstige prognose resulteert ipilimumab + nivolumab in statistisch significant effect op sterfte en dit is waarschijnlijk (bewijs van redelijke kwaliteit) een klinisch relevant effect. Daarnaast is er waarschijnlijk (bewijs van middelmatige kwaliteit) geen klinisch relevant effect van ipilimumab +nivolumab op progressie vrije overleving t.o.v. sunitinib. Het is waarschijnlijk dat ipilimumab + nivolumab een klinisch relevant effect heeft op de kwaliteit van leven ten opzichte van sunitinib. Daarmee zijn de gunstige effecten van ipilimumab + nivolumab van meerwaarde ten opzichte van sunitinib. De resultaten hebben betrekking op patiënten met een heldercellig niercelcarcinoom met een Karnofsky score  $\geq 70$ .

### 3.3 Ongunstige effecten (tabel 4)

#### 3.3.1 *Evidentie*

In de CheckMate 214 studie kwamen graad 3-4 ongunstige effecten gerelateerd aan de behandeling significant minder vaak voor bij gebruik van ipilimumab/nivolumab dan bij sunitinib: het risico op een aan de behandeling gerelateerd graad 3-4 ongunstig effect is 27% kleiner in de ipilimumab/nivolumab-arm dan in de sunitinib-arm. Het absolute effect is dat er per 10 behandelde patiënten met ipilimumab/nivolumab bij 2 patiënten minder een graad 3-4 ongunstig effect optreedt.

Er bestaat er een bijna 2 keer hoger risico op staken van de behandeling door aan de behandeling gerelateerde bijwerkingen bij behandeling met ipilimumab/nivolumab dan bij sunitinib (RR 1,83; 95% BI: 1,38 – 2,43). Per 10 behandelde patiënten met ipilimumab/nivolumab staakt er 1 patiënt extra met de behandeling ten opzichte van 10 behandelde patiënten met sunitinib.

De meest voorkomende graad 3-4 ongunstige effecten gerelateerd aan de behandeling met ipilimumab/nivolumab betreffen verhoogd lipase (10%), amylase (6%) en alanine aminotransferase (5%), moeheid (4%) en diarree (4%). Bij behandeling met sunitinib zijn meest voorkomend hypertensie (16%), moeheid (9%), palmar-plantar erithrodysesthesia syndroom (9%), verlaagd aantal bloedplaatjes (7%), verhoogd lipase (7%), neutropenie (6%) en diarree (5%).

Het aantal sterfgevallen t.g.v. geneesmiddel-gerelateerde toxiciteit bedroeg in de ipilimumab/nivolumab arm 7 (1,3%), en 4 (0,7%) in de sunitinib arm.

Tabel 4: Ongunstige effecten van ipilimumab in combinatie met nivolumab vergeleken met sunitinib bij patiënten met eerstelijns behandeling van gevorderd niercelcarcinoom met intermediair/ongunstig risicoprofiel bij volwassenen

	<i>ipilimumab in combinatie met nivolumab</i>	<i>sunitinib</i>
meest frequent	<p>diarree, braken, misselijkheid, uitslag, pruritus, pijn aan skeletspieren, artralgie, nierfalen, vermoeidheid, pyrexie.</p> <p>Verhoogd: ASAT/ALAT, totaal bilirubine, alkalische fosfatase, lipase, amylase, en creatinine.</p> <p>Hyper/hypoglykemie. Lymfo-, leuko-, neutro- en trombocytopenie, anemie. Hyper/hypocalciëmie, hyper/hypokaliëmie, hypomagnesiëmie, hyponatriëmie.</p> <p>Pneumonie, bovenste luchtweginfectie, conjunctivitis, hypo- en hyperthyreoïdie, hoofdpijn, perifere neuropathie, duizeligheid, tachycardie, hypertensie</p>	<p>Neutro-, leuko- en trombocytopenie, anemie.</p> <p>Hypothyreoïdie, slapeloosheid, hoofdpijn, dysgeusie, hypertensie, bloedneus, dyspneu, hoesten, stomatitis, buikpijn, braken, diarree, dyspepsie, misselijkheid, constipatie, huidverkleuring, uitslag, droge huid, pijn in extremiteit, artralgie, rugpijn, slijmvliesontsteking, vermoeidheid, oedeem, pyrexie, virale infecties, respiratoire infecties, abces, schimmelinfecties, urineweginfecties, huidinfecties, sepsis</p>



### 3.3.2

#### *Discussie*

Graad 3-4 ongunstige effecten gerelateerd aan de behandeling treden significant minder vaak op bij ipilimumab/nivolumab ten opzichte van sunitinib, en dit is waarschijnlijk (bewijs van redelijke kwaliteit) een klinisch relevant effect. Er bestaat enige onzekerheid rondom de schatting van dit effect. Er is tevens sprake van een klinisch relevante verhoging van het risico op staken van de behandeling ten gevolge van aan de behandeling gerelateerde bijwerkingen met ipilimumab/nivolumab (bewijs van hoge kwaliteit). Echter, in tegenstelling tot de behandeling met ipilimumab + nivolumab, waren twee dosisreducties bij behandeling met sunitinib toegestaan.

Het veiligheidsprofiel van ipilimumab/nivolumab en sunitinib, zoals waargenomen in de Checkmate 214 trial, is overeenkomend met de al bestaande veiligheidsdata (binnen melanoom) en er zijn geen nieuwe veiligheidsrisico's geïdentificeerd. Er lijkt daarom geen sprake te zijn van bias door het open-label design van deze trial. Derhalve is niet afgewaardeerd voor een risico op bias.

De intention-to-treat populatie is gebruikt voor de analyse van de ongunstige effecten (inclusief patiënten met een gunstige prognose) voor een zo robuust mogelijke dataset. Er is echter niet afgewaardeerd voor indirectheid (toepassing enkel bij intermediaire/ongunstige prognose) omdat het veiligheidsprofiel zeer sterk overeenkomt tussen de patiënten met een gunstige prognose en met een intermediaire/ongunstige prognose.

De belangrijkste beperking voor interpretatie van de effecten betreft het ontbreken van informatie over de exacte contributie van ipilimumab aan ongunstige effecten t.a.v. de combinatietherapie. Uit een cross-studie vergelijking blijkt dat de incidentie graad 3-4 aan de behandeling gerelateerde ongunstige effecten bij behandeling met ipilimumab/nivolumab fors hoger ligt (46%) in de 1e lijn (de voorliggende beoordeling) t.o.v. monotherapie met nivolumab in de 2e lijn (19%). Ook bij de indicatie melanoom is bekend dat de toevoeging van ipilimumab tot aanzienlijk meer ongunstige effecten leidt. Dit geeft enige indicatie voor de bijdrage van ipilimumab aan het optreden van ongunstige effecten bij niercelcarcinoom. De exacte contributie van ipilimumab als toevoeging aan nivolumab voor het optreden van ongunstige effecten wordt echter onderzocht in de PAES studie (resultaten in 2022).

Naast dat de incidentie van graad 3-4 (ernstige) ongunstige effecten verschillend is tussen ipilimumab/nivolumab en sunitinib, is ook sprake van een verschillende aard van het type ongunstige effecten. De meest typische ongunstige effecten die voorkomen bij behandeling met ipilimumab/nivolumab zijn immuun-gerelateerd (van de huid, endocrien of gastrointestinaal), welke soms (langdurige) behandeling met corticosteroiden vereisen. In 102 van de 178 patiënten met immuun-gerelateerde ongunstige effecten (any grade) verdween het ongunstige effect niet met de tijd. Een behandeling met sunitinib is echter typisch geassocieerd met diarree, hypertensie, hand-voet-syndroom, moeheid, misselijkheid en dysgeusia.

Er zijn aanwijzingen dat de incidentie van ernstige ongunstige effecten toeneemt met de leeftijd (<65 jaar: 52%, 75-84 jaar: 65%). Dit werd ook waargenomen voor fatale ongunstige effecten (<65 jaar: 2,4%, 75-84 jaar: 16,3%). Dit was echter geen vooraf gespecificeerde subgroep analyse, en de EMA rapporteert het relatieve effect t.o.v. sunitinib niet.

Daarnaast blijft onbekend of er een verschil bestaat in optreden van interventie-gerelateerde ongunstige effecten tussen patiënten met verschillende ECOG status

scores. De studie includeert alleen patiënten met ECOG status 0-1, terwijl ongeveer 30% van de Nederlandse populatie een ECOG score >1 heeft wat overeenkomt met een Karnofsky score <70.<sup>[8]</sup>

### 3.3.3

#### *Conclusie*

Graad 3-4 ongunstige effecten gerelateerd aan de behandeling treden significant minder vaak op bij ipilimumab/nivolumab ten opzichte van sunitinib, en dit is waarschijnlijk (bewijs van redelijke kwaliteit) een klinisch relevant effect. Er bestaat enige onzekerheid rondom de schatting van dit effect.

Daarnaast is er sprake van een klinisch relevante verhoging van het risico op staken van de behandeling met ipilimumab/nivolumab door aan de behandeling gerelateerde bijwerkingen (bewijs van hoge kwaliteit), echter waren, in tegenstelling tot de behandeling met ipilimumab + nivolumab, twee dosisreducties bij behandeling met sunitinib toegestaan.

## 3.4

### **Ervaring**

De ervaring met Ipilimumab in combinatie met nivolumab is weergegeven in tabel 5.

Tabel 5: Ervaring met ipilimumab in combinatie met nivolumab vergeleken met sunitinib

	<i>ipilimumab in combinatie met nivolumab</i>	<i>sunitinib</i>
<i>beperkt</i> : < 3 jaar op de markt of < 100.000 voorschriften (niet-chronische indicatie)/20.000 patiëntjaren (chronische medicatie)	X (Registratie voor niercelcarcinoom 2018)	
<i>voldoende</i> : ≥ 3 jaar op de markt, en > 100.000 voorschriften/20.000 patiëntjaren		
<i>ruim</i> : > 10 jaar op de markt		X (registratie 2006)

### 3.4.1

#### *Conclusie*

De ervaring met ipilimumab in combinatie met nivolumab is beperkt. De ervaring met sunitinib is ruim.

## 3.5

### **Toepasbaarheid**

#### *Contra-indicaties*<sup>[15, 25, 26]</sup>

Geen

#### *Specifieke groepen*<sup>[15, 25, 26]</sup>

De veiligheid en werkzaamheid van ipilimumab is niet vastgesteld bij kinderen jonger dan 12 jaar en van nivolumab en sunitinib niet bij kinderen tot 18 jaar.

Gegevens van patiënten >75 jaar zijn bij ipilimumab en nivolumab te beperkt om hier conclusies over te trekken. Bij sunitinib zijn er geen significante verschillend gevonden met betrekking tot veiligheid en werkzaamheid tussen jongere en oudere patiënten.

De veiligheid en werkzaamheid van ipilimumab is niet onderzocht bij patiënten met nierfunctiestoornissen. Bij nivolumab zijn gegevens van patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis te beperkt om hierover conclusies te trekken. Bij sunitinib kan een dosisaanpassing nodig zijn.

De veiligheid en werkzaamheid van ipilimumab zijn niet onderzocht bij patiënten met leverfunctiestoornissen. Gegevens over nivolumab zijn te beperkt bij patiënten met een matige of ernstige leverfunctiestoornis en dient hierbij zeer zorgvuldig te worden gebruikt. Sunitinib is niet onderzocht bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis en daarom wordt het gebruik van sunitinib bij deze patiënten niet aangeraden.

#### *Interacties<sup>[15, 25, 26]</sup>*

Ipilimumab en nivolumab zijn monoklonale antilichamen die niet worden gemetaboliseerd door CYP450 enzymen noch door andere geneesmiddelen metaboliserende enzymen.

Het gebruik van systemische corticosteroïden en andere immunosuppressiva bij aanvang, voor start, moeten worden vermeden in verband met mogelijke beïnvloeding van de farmacodynamiek. Ze kunnen echter wel na start worden gebruikt om immuungerelateerde bijwerkingen te behandelen.

Het is bekend dat het gebruik van antistollingsmiddelen het risico op gastro-intestinale bloeding verhogen. Aangezien gastro-intestinale bloeding een bijwerking is van ipilimumab dienen patiënten die aanvullende antistolling nodig hebben nauwkeurig te worden gemonitord.

Toediening van krachtige CYP3A4-remmers (ketoconazol, ritonavir, itraconazol, erytromycine, claritromycine, grapefruitsap) kan de plasmaconcentratie van sunitinib verhogen. Toediening van sunitinib met krachtige CYP3A4-inductoren (zoals dexamethason, fenytoïne, carbamazepine, rifampicine, fenobarbital of kruidenpreparaten die St. Janskruid/ hypericum perforatum bevatten) kan de concentratie van sunitinib verlagen. Combinatie met CYP3A4 remmers of -inductoren dient daardoor te worden vermeden, of er dient een alternatief geneesmiddel te worden gekozen die geen of minimale CYP3A4-remmende of CYP3A4-inducerende eigenschappen heeft.

Er zijn beperkte klinische gegevens beschikbaar over de interactie tussen sunitinib en BCRP-remmers (Breast Cancer Resistance Protein) en de mogelijkheid van een interactie kan niet worden uitgesloten.

#### *Waarschuwingen en voorzorgen<sup>[15, 25, 26]</sup>*

Bij ipilimumab in combinatie met nivolumab dienen patiënten voortdurend (tot ten minsten 5 maanden na de laatste dosis) te worden gemonitord op immuungerelateerde bijwerkingen. De meeste immuungerelateerde bijwerkingen verbeteren of verdwijnen bij de juiste behandeling, waaronder het starten van corticosteroïden en aanpassingen in de behandeling. Cardiale en pulmonale bijwerkingen waaronder longembolie zijn gemeld bij de combinatiebehandeling en patiënten dienen hierop te worden gemonitord. Ernstige infusiereacties zijn gemeld in klinische onderzoeken.

Bij sunitinib dient gelijktijdige toediening met CYP3A4-remmers of inductoren te worden vermeden. Patiënten dienen te worden geïnformeerd dat depigmentatie van haar of huid tijdens de behandeling met sunitinib kan optreden. Behandeling met sunitinib gaat gepaard met bijwerkingen, waarbij monitoring bij nodig kan zijn (deze specifieke instructies staan vermeld in de SmPC).

### 3.5.1 *Discussie*

De ervaring van sunitinib is groter bij oudere patiënten (>75 jaar) ten opzichte van ipilimumab in combinatie met nivolumab. CYP3A4-remmers of inductoren dienen te worden vermeden bij het gebruik van sunitinib, terwijl corticosteroïden en andere immunosuppressiva voor start van ipilimumab + nivolumab dienen te worden vermeden. Het bijwerkingenprofiel van de geneesmiddelen is verschillend en om deze reden zijn de voorzorgsmaatregelen verschillend. Bij ipilimumab en nivolumab dient er vooral rekening te worden gehouden met immuungerelateerde bijwerkingen, terwijl bij sunitinib een divers aantal andere bijwerkingen kunnen optreden.

### 3.5.2 *Conclusie*

Gezien de ernst van de aandoening (levensbedreigend) is de toepasbaarheid van de combinatie van ipilimumab met nivolumab acceptabel en met name op de evidentie bij ouderen (>75 jaar), interacties, en bijwerkingenprofiel verschillend van sunitinib. Beiden zijn gezien de ernst van de aandoening echter acceptabel.

## 3.6 **Gebruiksgemak**

Het gebruiksgemak van Ipilimumab in combinatie met nivolumab is weergegeven in tabel 4.

Tabel 4: Gebruiksgemak van ipilimumab in combinatie met nivolumab vergeleken met sunitinib

	<i>ipilimumab in combinatie met nivolumab</i>	<i>sunitinib</i>
Toedieningswijze	Intraveneuze infusie	Oraal
Toedieningsfrequentie	De combinatie 1 x per drie weken voor de eerste 4 doses; daarna nivolumab monotherapie 1 x per twee weken of 1 x per vier weken	Eenmaal daags gedurende 4 weken, gevolgd door een rustperiode van 2 weken

### 3.6.1 *Discussie*

Ipilimumab in combinatie met nivolumab wordt middels een intraveneuze infusie toegediend, wat voor sommige patiënten als een grotere belasting kan worden ervaren. Daar tegenover staat dat de frequentie van toediening minder is ten opzichte van sunitinib.

### 3.6.2 *Conclusie*

Het gebruiksgemak van ipilimumab in combinatie met nivolumab is gelijkwaardig aan sunitinib.

## 3.7 **Eindconclusie therapeutische waarde**

In één direct vergelijkende gerandomiseerde fase-3 studie is een klinisch relevant effect van ipilimumab in combinatie met nivolumab, als eerstelijns behandeling van patiënten met een gevorderd niercelcarcinoom met intermediair/ongunstige prognose, op algehele overleving aangetoond in vergelijking met sunitinib. Het effect, met een hazard ratio van 0,63 voor algehele overleving is aanzienlijk en voldoet aan de PASKWIL-criteria die de behandelaren hanteren voor een positief advies over de behandeling.

De follow-up van de algehele overleving is nog niet lang genoeg om met grote mate van zekerheid conclusies te kunnen trekken. Op basis van de nu bekende interim



analyse is het wel waarschijnlijk dat er een overlevingsvoordeel zal zijn. Er is geen verschil gevonden in progressievrije overleving. Het is op basis van de gegevens over de kwaliteit waarschijnlijk dat behandeling met ipilimumab in combinatie met nivolumab resulteert in een klinisch relevante verbetering van de kwaliteit van leven. De resultaten hebben betrekking op patiënten met een heldercellig niercelcarcinoom met een Karnofsky score  $\geq 70$ .

Het risico op graad 3-4 ongunstige effecten gerelateerd aan de behandeling is 27% lager bij behandeling met ipilimumab/nivolumab ten opzichte van sunitinib, en dit is waarschijnlijk een klinisch relevant effect. Er bestaat enige onzekerheid rondom de schatting van dit effect.

Daarnaast is er sprake van een klinisch relevante verhoging van het risico (1,8 keer hoger) op staken van de behandeling met ipilimumab/nivolumab door aan de behandeling gerelateerde bijwerkingen.

De combinatiebehandeling van ipilimumab in combinatie met nivolumab heeft, als eerstelijns behandeling bij patiënten met een gevorderd heldercellig niercelcarcinoom met een intermediair/ongunstig risicoprofiel en Karnofskyscore  $\geq 70$  (of vergelijkbare maat), een meerwaarde in vergelijking met sunitinib en voldoet derhalve bij deze indicatie aan de 'stand van de wetenschap en praktijk'.

De ervaring met ipilimumab in combinatie met nivolumab is beperkt. De ervaring met sunitinib is ruim. De toepasbaarheid en het gebruiksgemak van ipilimumab + nivolumab zijn acceptabel en gelijkwaardig aan sunitinib.



## 4 Stand van de wetenschap en praktijk

Ipilimumab in combinatie met nivolumab voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk voor de eerstelijns behandeling van gevorderd heldercellig niercelcarcinoom met intermediair/ongunstig risicoprofiel bij volwassenen en Karnofskyscore  $\geq 70$  (of vergelijkbare maat).



## 5 Literatuur

1. Werkgroep Immunotherapie Nederland voor Oncologie (geraadpleegd 24 januari 2019). Niercelcarcinoom. [www.win-o.nl/voor-patienten/niercelcarcinoom](http://www.win-o.nl/voor-patienten/niercelcarcinoom).
2. KWF Kankerbestrijding dNFvKNehIKNI (2019). Nierkanker. [www.kanker.nl/kankersoorten/nierkanker](http://www.kanker.nl/kankersoorten/nierkanker).
3. Kankercentra LWUTvVI (2010). Richtlijn niercelcarcinoom. [www.oncoline.nl/niercelcarcinoom](http://www.oncoline.nl/niercelcarcinoom).
4. NvMO Commissie BOM. Bevacizumab bij voortgeschreden niercelcarcinoom. Medische Oncologie 2018.
5. Integraal kankercentrum Nederland (2014). Niercelcarcinoom Kankerzorg in beeld.
6. Integraal Kankercentrum Nederland (2018). Incidentie Niercelcarcinoom. [www.cijfersoverkanker.nl](http://www.cijfersoverkanker.nl).
7. Integraal Kankercentrum Nederland (2018). Prevalentie Niercelcarcinoom. [www.cijfersoverkanker.nl](http://www.cijfersoverkanker.nl).
8. De Groot S, Sleijfer S, Redekop WK, et al. Variation in use of targeted therapies for metastatic renal cell carcinoma: Results from a Dutch population-based registry. BMC Cancer 2016; 16: 364.
9. Escudier B, Porta C, Schmidinger M, et al. Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2016; 27: v58-v68.
10. Zorginstituut Nederland (2017). Verbetersignalement Dure oncolytica, Zinnig gebruik van dure geneesmiddelen bij het uitgezaaide niercelcarcinoom.
11. commissie BOM (2019). Cabozantinib als eerstelijns behandeling bij gevorderd of gemetastaseerd heldercellig niercelcarcinoom met een intermediaire of slechte prognose. [www.nvmo.org](http://www.nvmo.org) Medische Oncologie. **1**: 29-32.
12. commissie BOM (2019). Eerstelijns combinatiebehandeling met nivolumab en ipilimumab bij gemetastaseerd heldercellig niercelcarcinoom. [www.nvmo.org](http://www.nvmo.org), Medische Oncologie. **1**: 33-6.
13. Escudier B, Porta C, Schmidinger M, et al. Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2019.
14. B. Ljungberg LA, K. Bensalah, A. Bex, R.H. Giles, M. Hora, M.A. Kuczyk, T. Lam, L. Marconi, A.S. Merseburger, T. Powles, M. Staehler, A. Volpe (2018). Renal Cell Carcinoma. <https://uroweb.org/guideline/renal-cell-carcinoma>, European Association of Urology.
15. European Medicines Agency (2019). Samenvatting van de productkenmerken Ipilimumab.
16. Pickard AS, Neary MP and Cella D. Estimation of minimally important differences in EQ-5D utility and VAS scores in cancer. Health Qual Life Outcomes 2007; 5: 70.
17. Osoba D, Rodrigues G, Myles J, et al. Interpreting the significance of changes in health-related quality-of-life scores. J Clin Oncol 1998; 16: 139-44.
18. Cella D, Yount S, Brucker PS, et al. Development and validation of a scale to measure disease-related symptoms of kidney cancer. Value Health 2007; 10: 285-93.
19. Cella D, Grunwald V, Escudier B, et al. Patient-reported outcomes of patients with advanced renal cell carcinoma treated with nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib (CheckMate 214): a randomised, phase 3 trial. Lancet Oncol 2019; 20: 297-310.
20. European Medicines Agency (2019). EPAR ipilimumab.

21. Yost KJ, Thompson CA, Eton DT, et al. The Functional Assessment of Cancer Therapy - General (FACT-G) is valid for monitoring quality of life in patients with non-Hodgkin lymphoma. *Leuk Lymphoma* 2013; 54: 290-7.
22. Heng DY, Xie W, Regan MM, et al. Prognostic factors for overall survival in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with vascular endothelial growth factor-targeted agents: results from a large, multicenter study. *J Clin Oncol* 2009; 27: 5794-9.
23. Bassler D, Briel M, Montori VM, et al. Stopping randomized trials early for benefit and estimation of treatment effects: systematic review and meta-regression analysis. *JAMA* 2010; 303: 1180-7.
24. Commissie BOM (2016). Nivolumab als tweedelijns of derdelijns behandeling van het gevorderd of gemetastaseerd heldercellig niercelcarcinoom. [www.nvmo.nl](http://www.nvmo.nl) Medische Oncologie.
25. European Medicines Agency. Samenvatting van de Productkenmerken Nivolumab. 2019.
26. European Medicines Agency (2019). Samenvatting van de Productkenmerken Sunitinib.
27. Karnofsky D (1949). Karnofsky Performance Status. [www.palliative.nl](http://www.palliative.nl).

## Bijlage 1: Overzicht geïncludeerde studies

<b>Eerste auteur, jaar van publicatie</b>	<b>Type onderzoek, bewijsklasse, follow-up duur</b>	<b>Aantal patiënten</b>	<b>Patiëntkenmerken</b>	<b>Interventie en vergelijkende behandeling</b>	<b>Relevante uitkomstmaten</b>	<b>Commentaar, risk of bias</b>
Motzer RJ, 2018 (CheckMate 214)	Gerandomiseerd, open-label, multicenter fase III trial Mediane follow-up: 25,2 maanden	N = 1096, waarvan 425 met een intermediaire prognose en 425 met een ongunstige prognose	Patiënten >18 jaar met een onbehandeld heldercellig niercelcarcinoom, meetbare ziekte volgens de RECIST criteria, Karnofsky score $\geq 70$ zonder hersenmetastasen, auto-immuunziekte en immunosuppressiva of glucocorticoid gebruik	Ipilimumab + nivolumab vs. sunitinib	Primaire uitkomstmaten: ORR, PFS, OS Secundaire uitkomstmaten: QoL, incidentie van ongunstige effecten	
Cella D, 2019	Gerandomiseerd, open-label, multicenter fase III trial Mediane follow-up: 25,2 maanden	N = 1096, waarvan 425 met een intermediaire prognose en 425 met een ongunstige prognose	Patiënten >18 jaar met een onbehandeld heldercellig niercelcarcinoom, meetbare ziekte volgens de RECIST criteria, Karnofsky score $\geq 70$ zonder hersenmetastasen, auto-immuunziekte en immunosuppressiva of glucocorticoid gebruik	Ipilimumab + nivolumab vs. sunitinib	Kwaliteit van leven	

DEFINITIEF | Farmacotherapeutisch rapport ipilimumab in combinatie met nivolumab (Yervoy® en Opdivo®) bij de eerstelijns behandeling van gevorderd niercelcarcinoom met intermediair/ongunstig risicoprofiel bij volwassenen | 26 maart 2019



## Bijlage 2: Overzicht geëxcludeerde studies

<b>Eerste auteur, jaar van publicatie</b>	<b>Reden van exclusie</b>
Hammers HJ, 2017	Fase I studie, voldoet niet aan PICO, maakt geen vergelijking met sunitinib
Wallis CJD, 2018	Netwerk meta-analyse, indirecte vergelijking bij aanwezigheid van direct vergelijkende studie. Overige indirecte vergelijkingen zijn niet relevant voor de beoordeling

DEFINITIEF | Farmacotherapeutisch rapport ipilimumab in combinatie met nivolumab (Yervoy® en Opdivo®) bij de eerstelijns behandeling van gevorderd niercelcarcinoom met intermediair/ongunstig risicoprofiel bij volwassenen | 26 maart 2019

### Bijlage 3: Overzicht gebruikte richtlijnen en standaarden

<b>Organisatie, ref</b>	<b>Datum</b>	<b>Titel</b>
EMA / CBG	2019	Samenvatting van de productkenmerken ipilimumab in combinatie met nivolumab
EMA / CBG	2019	European Public Assessment Report (EPAR) ipilimumab in combinatie met nivolumab
Landelijke Werkgroep Urologische Tumoren. Integraal Kankercentrum Nederland	2010	Landelijke richtlijn Niercelcarcinoom versie 2.0
European Association of Urology	2018	Renal Cell Carcinoma
European Society for Medical Oncology	2016	Renal Cell Carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines

DEFINITIEF | Farmacotherapeutisch rapport ipilimumab in combinatie met nivolumab (Yervoy® en Opdivo®) bij de eerstelijns behandeling van gevorderd niercelcarcinoom met intermediair/ongunstig risicoprofiel bij volwassenen | 26 maart 2019

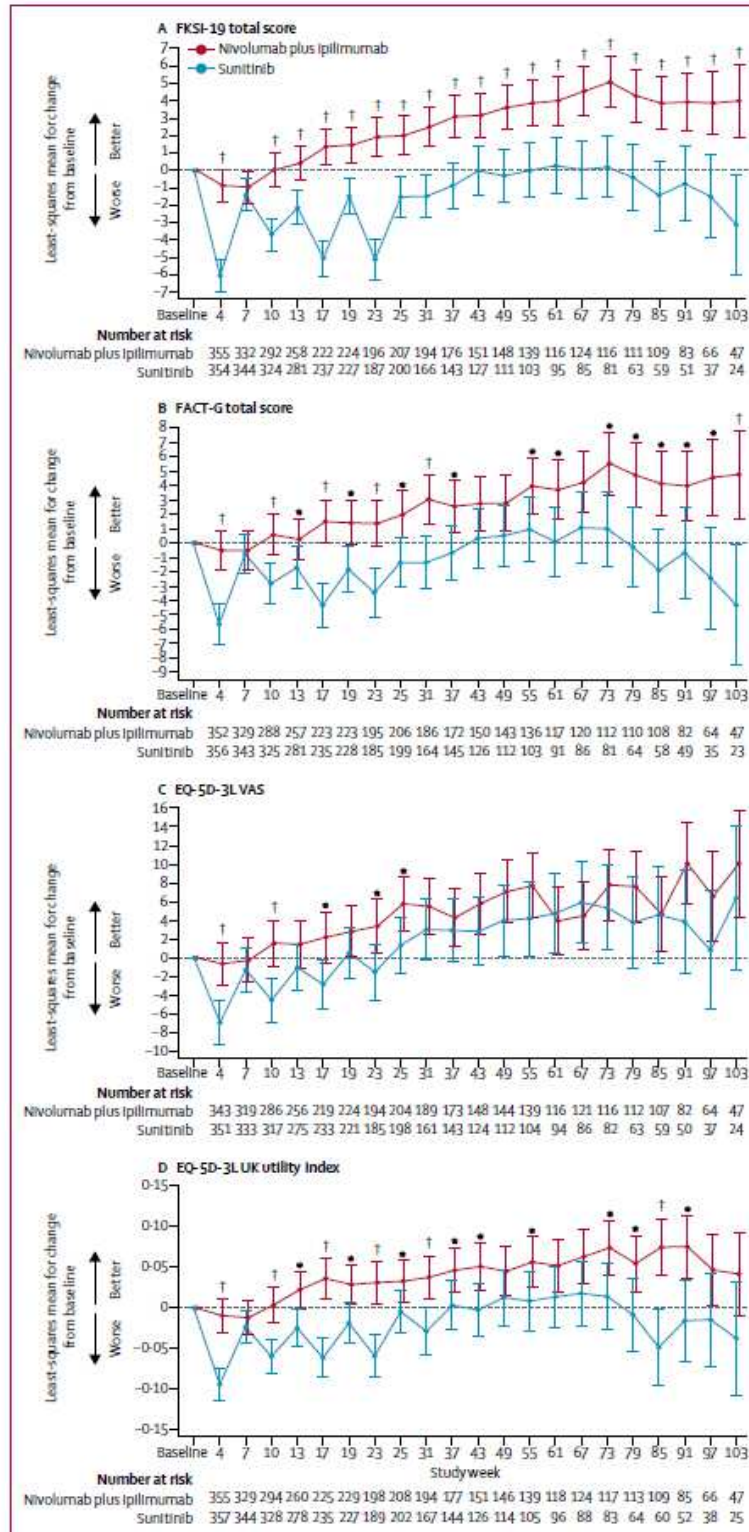
Appendix 1: Karnofsky Performance Status<sup>[27]</sup>

Score (%)	Status
100	Geen klachten, geen ziekteverschijnselen
90	In staat tot normale activiteit; minimale verschijnselen van de ziekte
80	Met inspanning tot normale activiteit in staat
70	In staat voor zichzelf te zorgen; onmogelijk om normale activiteiten te verrichten of om te werken
60	Heeft af en toe hulp nodig, maar is in staat grotendeels voor zichzelf te zorgen
50	Heeft veel hulp en frequente medische zorg nodig
40	Grotendeels bedlegerig; heeft zorg en hulp nodig
30	Geheel bedlegerig; heeft zorg en hulp nodig
20	Ernstig ziek; opname in ziekenhuis is noodzakelijk; actieve ondersteuning vereist
10	Moribund
0	Overleden

Appendix 2 Baselinekarakteristieken van patiënten die gerandomiseerd werden met een intermediaire of ongunstige prognose

<b>Karakteristiek</b>	<b>Nivolumab + ipilimumab (N=425)</b>	<b>Sunitinib (N=422)</b>
Mediane leeftijd (range) in jaren	62 (26-85)	61 (21-85)
<i>Geslacht (%)</i>		
Man	314 (74)	301 (71)
Vrouw	111 (26)	121 (29)
<i>IMDC prognostisch risico</i>		
Intermediair	334 (79)	333 (79)
Ongunstig	91 (21)	89 (21)
<i>Geografische regio – aantal (%)</i>		
United States	112 (26)	111 (26)
Canada en Europa	148 (35)	146 (35)
De rest van de wereld	165 (39)	165 (39)
<i>Kwantificeerbare tumor PD-L1 expressie – aantal / totaal aantal met evalueerbare data (%)</i>		
<1%	284/384 (74)	278/392 (71)
≥1%	100/384 (26)	114/392 (29)
<i>Radiotherapie in historie – aantal (%)</i>		
Nefrectomie in historie – aantal (%)	341 (80)	319 (76)
<i>Target of nontarget laesies – aantal (%)</i>		
1	90 (21)	84 (20)
≥2	335 (79)	337 (80)
<i>Metastasen – aantal (%)</i>		
Long	294 (69)	296 (70)
Lymfeklier	190 (45)	216 (51)
Bot met of zonder weke delen component	95 (22)	97 (23)
Lever	88 (21)	89 (21)

Appendix 3: Veranderingen in kwaliteit van leven vanaf de baseline voor de FKSI-19, FACT-G en EQ-5D





Zorginstituut Nederland

Budget impact analyse van nivolumab plus ipilimumab (Opdivo® en Yervoy®) voor de eerstelijnsbehandeling van gevorderd niercelcarcinoom bij volwassenen met een intermediair/ongunstig risicoprofiel

Voor initiële beoordeling in het kader van pakketbeheer specialistische geneesmiddelen

Datum 27 maart 2019  
Status Definitief



## Colofon

Zaaknummer	2018022769
Volgnummer	2019005638
Contactpersoon	mevr. J.E. de Boer, arts (niet-praktiserend), secretaris JBoer@zinl.nl
Auteur(s)	Dhr. R.H. Ophuis, MSc
Afdeling Team	Sector Zorg, afdeling Pakket Oncologie
Fabrikant	Bristol-Myers Squibb B.V.



## Inhoud

### **Colofon—1**

<b>1</b>	<b>Inleiding—5</b>
1.1	Geregistreerde indicatie—5
1.2	Plaats in het behandelalgoritme—6
<b>2</b>	<b>Uitgangspunten—7</b>
2.1	Aantal patiënten—7
2.2	Substitutie—7
2.3	Kosten per patiënt per jaar—7
2.4	Aannames—10
<b>3</b>	<b>Budget impact analyse—11</b>
3.1	Budget impact: alleen geneesmiddelkosten—11
3.2	Budget impact: breder perspectief—15
<b>4</b>	<b>Conclusie—19</b>
<b>5</b>	<b>Referenties—21</b>



## 1 Inleiding

In het kader van de pakketbeoordeling van specialistische geneesmiddelen zal Zorginstituut Nederland advies uitbrengen over de verwachte kosten van nivolumab plus ipilimumab (Opdivo® en Yervoy®) voor de eerstelijnsbehandeling van gevorderd niercelcarcinoom (mRCC) bij volwassenen met een intermediair/ongunstig risicoprofiel.

Het doel van deze budget impact analyse is een schatting te maken van de kosten die met het gebruik van de middelen gepaard gaan voor de indicatie waarvoor vergoeding van toepassing is. Hierbij wordt in principe uitgegaan van de kosten wanneer alle patiënten met de indicatie waarvoor de Wetenschappelijke Advies Raad (WAR) een therapeutische meerwaarde heeft geadviseerd, ook daadwerkelijk met dit middel behandeld zullen worden. Indien relevant, wordt hierbij ook rekening gehouden met een eventuele kostenbesparing door substitutie van de huidige behandeling.

### 1.1 **Geregistreerde indicatie**

Nivolumab is geregistreerd voor de volgende indicaties:<sup>1</sup>

*In combinatie met ipilimumab voor de eerstelijnsbehandeling van mRCC met intermediair/ongunstig risicoprofiel bij volwassenen (huidige beoordeling).*

*Als monotherapie of in combinatie met ipilimumab geïndiceerd voor de behandeling van gevorderd (inoperabel of gemetastaseerd) melanoom bij volwassenen.*

*Als monotherapie voor de adjuvante behandeling van melanoom bij volwassenen waarbij de lymfeklieren betrokken zijn of in geval van gemetastaseerde ziekte waarbij volledige resectie is uitgevoerd.*

*Als monotherapie voor de behandeling van lokaal gevorderd of gemetastaseerd niet-kleincellige longkanker, na eerdere behandeling met chemotherapie bij volwassenen.*

*Als monotherapie voor de behandeling van mRCC na eerdere behandeling bij volwassenen.*

*Als monotherapie voor de behandeling van volwassen patiënten met recidiverend of refractair klassiek Hodgkin lymfoom na autologe stamceltransplantatie en behandeling met brentuximab vedotin.*

*Als monotherapie voor de behandeling van terugkerend of gemetastaseerd plaveiselcelcarcinoom van het hoofd-halsgebied bij volwassenen die progressie vertonen tijdens of na behandeling met platina-bevattende therapie.*

*Als monotherapie voor de behandeling van lokaal gevorderd inoperabel of gemetastaseerd urotheelcarcinoom bij volwassenen na falen van eerdere platina-bevattende therapie.*

Ipilimumab is geregistreerd voor de volgende indicaties (de reeds genoemde indicaties van de nivolumab plus ipilimumab combinatie niet meegenomen):<sup>2</sup>

*Als monotherapie voor de behandeling van (inoperabel of gemetastaseerd) melanoom in een gevorderd stadium bij volwassenen en adolescenten van 12 jaar en ouder.*

De huidige beoordeling heeft alleen betrekking op de combinatie van nivolumab en ipilimumab voor de indicatie eerstelijnsbehandeling van mRCC bij volwassenen met een intermediair/ongunstig risicoprofiel.

## 1.2

### **Plaats in het behandelalgoritme**

Volgens de mRCC behandelrichtlijn van het Integraal Kankercentrum Nederland (IKNL) zijn sunitinib en of bevacizumab en IFN-alfa aanbevolen behandelingen als eerstelijns therapie bij heldercellig mRCC.<sup>3</sup> Uit praktijkdata blijkt dat sunitinib het meest wordt toegepast. Voor patiënten met een ongunstig risicoprofiel wordt behandeling met temsirolimus aanbevolen.<sup>3</sup> Hoewel temsirolimus volgens de richtlijn is aangewezen als middel van eerste keus bij de eerstelijnsbehandeling voor patiënten met een ongunstig risicoprofiel, blijkt uit praktijkdata dat sunitinib het meest gebruikt wordt bij deze patiënten.<sup>4</sup> Daarbij dient opgemerkt te worden dat de richtlijn is verouderd, en bovendien is gebleken dat ruim driekwart van alle mRCC patiënten (ongeacht het risicoprofiel) worden behandeld met sunitinib. In deze budget impact analyse is daarom aangenomen dat behandeling met nivolumab plus ipilimumab in de plaats komt van sunitinib als eerstelijnsbehandeling voor mRCC.

## 2 Uitgangspunten

### 2.1 Aantal patiënten

Volgens cijfers van IKNL was in 2016 (het meest recente jaar met volledige cijfers) de incidentie van niercelkanker (RCC) in Nederland 2.538.<sup>5</sup> Bij diagnose heeft 53% van de patiënten stadium I RCC, 14% stadium II, 60% stadium III, en 23% stadium IV.<sup>6</sup> Er zijn jaarlijks 584 patiënten die gediagnosticeerd worden met mRCC (stadium IV) (2.538\*23%). Bovendien zijn er patiënten die mRCC ontwikkelen vanuit andere ziektestadia, waardoor het aantal patiënten met mRCC wordt geschat op 927 (Tabel 1).<sup>7</sup>

Behandeling met nivolumab plus ipilimumab is alleen geregistreerd voor patiënten met een intermediair/ongunstig risicoprofiel. Volgens de registratiehouder hebben klinisch experts aangegeven dat ongeveer 30% van de Nederlandse mRCC patiënten een gunstig risicoprofiel heeft. Dit percentage is vergelijkbaar met de pivotal CheckMate 214 studie, waarin 23% van de intention-to-treat populatie een gunstig risicoprofiel had.<sup>8</sup>

Het Zorginstituut heeft alleen voor patiënten met heldercellig mRCC een therapeutische meerwaarde geconcludeerd. Dit is ongeveer 80% van de patiënten.<sup>3,9</sup> In aanvulling hierop verwachten klinische experts dat ongeveer 10% van de patiënten niet zal starten met de behandeling vanwege bijvoorbeeld co-morbiditeit of een hoge leeftijd.

Zie tabel 1 voor een berekening van het aantal patiënten dat jaarlijks in aanmerking komt voor de behandeling met nivolumab plus ipilimumab.

**Tabel 1: Geschatte aantal patiënten met mRCC dat jaarlijks in aanmerking komt voor behandeling met nivolumab plus ipilimumab.**

Incidentie niercelcarcinoom (RCC)	2.538
Waarvan gemetastaseerde ziekte (mRCC)	927
Waarvan patiënten met intermediair/ongunstig risicoprofiel (70%)	649
Waarvan patiënten met heldercellig mRCC (80%)	518
<b>Waarvan patiënten die in aanmerking komen voor behandeling (90%)</b>	<b>466</b>

Het Zorginstituut kiest er voor om alle nieuwe patiënten halverwege het eerste jaar te laten instromen. De reden voor deze keuze is dat in een real-life setting patiënten verspreid over het jaar ziek worden, en niet allemaal bij de start van een nieuw jaar. Hiermee wordt voorkomen dat voor alle nieuwe patiënten van dat jaar de behandelkosten voor een volledig jaar worden berekend. Er wordt daarnaast niet meer uitgegaan van kalenderjaren, maar van het eerste, tweede, en derde jaar na opname van het geneesmiddel in het basispakket.

### 2.2 Substitutie

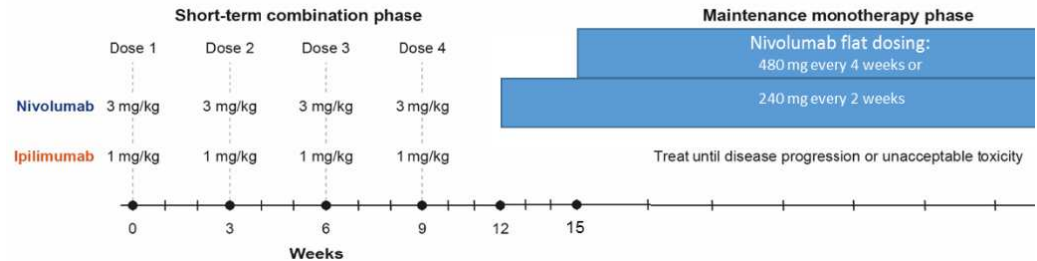
In deze budget impact analyse is aangenomen dat behandeling met nivolumab plus ipilimumab in de plaats komt van sunitinib als eerstelijnsbehandeling voor mRCC. Sunitinib is de meest toegepaste eerstelijnsbehandeling (zie paragraaf 1.2).

### 2.3 Kosten per patiënt per jaar

#### *Nivolumab plus ipilimumab*

De behandeling met nivolumab plus ipilimumab bestaat uit twee fases, waarvan fase 1 bestaat uit combinatietherapie en fase 2 uit nivolumab monotherapie (figuur 1).

Beide geneesmiddelen worden per infusie toegediend.



**Figuur 1: overzicht behandelingschema nivolumab plus ipilimumab**

Fase 1 bestaat uit vier doseringen nivolumab (3 mg/kg lichaamsgewicht) samen met vier doseringen ipilimumab (1 mg/kg lichaamsgewicht). Voor fase 2 monotherapie nivolumab bestaan twee doseringsschema's, 480 mg iedere vier weken (6 weken na de laatste dosering fase 1) of 240 mg iedere twee weken (3 weken na de laatste in dosering fase 1). In overeenstemming met de farmaco-economische analyse zal in deze budget impact analyse worden uitgegaan van 480 mg iedere vier weken, omdat deze optie naar verwachting vaker toegepast zal worden omdat dit minder belastend is voor de patiënt en voor het ziekenhuisbudget. De budget impact van het alternatieve doseringsschema zal wel gepresenteerd worden (berekeningen niet opgenomen in dit rapport).

Uit de CheckMate 214 studie is gebleken dat nivolumab gemiddeld 20,5 keer is toegediend (uitgedrukt in een 240 mg iedere 2 weken dosering). Rekening houdend met vier toedieningen in fase 1 wordt nivolumab gemiddeld 16,5 keer gegeven in fase 2 (20,5-4). Omgerekend naar de dosering van 480 mg iedere vier weken komt dit neer op ongeveer 8 toedieningen in fase 2. Op basis van de doseringsfrequenties van nivolumab komt de gemiddelde behandelduur daarmee uit op 53 weken (12 maanden), waarvan 9 weken (4 maanden) fase 1 beslaat en 44 weken (10 maanden) fase 2. De behandelduur van ipilimumab is 9 weken (alleen fase 1).

Voor nivolumab zijn er flacons beschikbaar van 40 mg (€405,03), 100 mg (€1.012,56), en 240 mg (€2.430,15). De kosten van nivolumab zijn €10,13 per mg. Voor ipilimumab zijn er flacons beschikbaar van 10 ml (€4.250) en 40 ml (€17.000). Ipilimumab kost €85 per mg. Bovengenoemde kosten zijn gebaseerd op de Z-index van december 2018.<sup>10</sup> Sinds maart 2016 wordt nivolumab vergoed na vertrouwelijke prijsonderhandelingen. De genoemde prijzen zullen dus afwijken van de daadwerkelijke prijzen. Omdat de dosering van nivolumab en ipilimumab afhangt van het lichaamsgewicht is er gerekend met aparte doseringen voor mannen en vrouwen. Nederlandse mannen wegen gemiddeld 84,9 kg en Nederlandse vrouwen gemiddeld 71,2 kg.<sup>11</sup> Het Zorginstituut gaat bij de berekeningen uit van spillage van de overgebleven substantie. De gemiddelde kosten per infusie zijn €2.632,68 voor mannen en €2.227,65 voor vrouwen. Het percentage mannelijke RCC patiënten ligt hoger dan het percentage vrouwelijke patiënten (67,6% versus 32,4%). Om deze reden is een gewogen gemiddelde prijs berekend, wat neerkomt op €2.501,45 per infusie (Tabel 2).



**Tabel 2: kosten per patiënt voor toepassing van nivolumab plus ipilimumab voor de eerstelijnsbehandeling van mRCC bij volwassenen met een intermediair/ongunstig risicoprofiel**

<b>Nivolumab fase 1</b>		
Dosering	3 mg/kg lichaamsgewicht	
Interval infusie	Iedere drie weken	
Gemiddelde behandelduur/infusies	2 maanden/4 infusies	
	<i>Man (67,6%) 84,9 kg</i>	<i>Vrouw (32,4%) 71,2 kg</i>
Totale kosten per infusie <sup>A</sup>	€2.633	€2.228
Gewogen gemiddelde totale kosten per infusie	€2.501	
<b>Kosten nivolumab fase 1</b>	<b>€10.006</b>	
<b>Nivolumab fase 2</b>		
Dosering	480 mg	
Interval infusie	Iedere 4 weken	
Gemiddelde behandelduur/infusies	10 maanden/8 infusies	
Totale kosten per infusie <sup>B</sup>	€4.860	
<b>Kosten nivolumab fase 2</b>	<b>€38.882</b>	
<b>Ipilimumab fase 1</b>		
Dosering	1 mg/kg lichaamsgewicht	
Interval infusie	Iedere 3 weken	
Gemiddelde behandelduur/infusies	2 maanden/4 infusies	
	<i>Man (67,6%) 84,9 kg</i>	<i>Vrouw (32,4%) 71,2 kg</i>
Totale kosten per infusie <sup>C</sup>	€8.500	€8.500
Gewogen gemiddelde totale kosten per infusie	€8.500	
<b>Kosten ipilimumab fase 1</b>	<b>€34.000</b>	
<b>Totaalkosten per patiënt</b>	<b>€82.888</b>	

<sup>A</sup> Mannen: 1 flacon van 100 mg en 4 flacons van 40 mg, vrouwen: 1 flacon van 100 mg en 3 flacons van 40 mg.

<sup>B</sup> 2 flacons van 240 mg.

<sup>C</sup> 2 flacons van 10 ml voor zowel mannen als vrouwen.

Omdat nivolumab en ipilimumab worden toegediend via een infuus gaat de behandeling gepaard met toedieningskosten. In overeenstemming met het farmaco-economisch rapport worden de extra kosten voor het toedienen van nivolumab en ipilimumab geraamd op €280 per infusie. In fase 1 zijn deze kosten eenmaal in rekening gebracht, waarbij de ene helft bij nivolumab is meegeteld en de andere helft bij ipilimumab. Deze kosten worden meegenomen in de budget impact analyse vanuit het bredere perspectief.

#### *Sunitinib*

Sunitinib wordt toegediend in cycli van 6 weken waarin gedurende de eerste vier weken sunitinib dagelijks wordt toegediend (oraal, 50 mg) gevolgd door twee weken rust. In de pivotal CheckMate 214 studie is sunitinib gemiddeld 177 keer toegediend, wat neerkomt op een gemiddelde behandelduur van 47 weken (8,5 maanden). De kosten van een verpakking van 30 capsules sunitinib van 50 mg, de benodigde dagelijkse dosering, bedragen €4.614,75 (Z-index december 2018).<sup>10</sup> De kosten per tablet bedragen €153,85. De kosten van sunitinib per patiënt staan beschreven in Tabel 3.

**Tabel 3: kosten per patiënt voor toepassing van sunitinib voor de eerstelijnsbehandeling van mRCC bij volwassenen met een intermediair/ongunstig risicoprofiel**

<b>Sunitinib</b>	
Dosering	50 mg
Interval infusie	Dagelijks gedurende 4 weken, gevolgd door 2 weken rust
Gemiddelde behandelduur/capsules	8,5 maanden/177 capsules
Kosten per capsule van 50 mg	€153,85
<b>Totaalkosten per patiënt</b>	<b>€27.228</b>

#### *Indicatieuitbreiding*

Uit de scoping van de Horizonscan geneesmiddelen van het Zorginstituut Nederland blijken de indicaties voor nivolumab plus ipilimumab mogelijk te worden uitgebreid, namelijk voor de behandeling van mesothelioom (verwachte registratie in 3<sup>e</sup> kwartaal van 2020) en de eerstelijnsbehandeling van gemetastaseerde longkanker (verwachte registratie 4<sup>e</sup> kwartaal van 2019). Momenteel worden de kosten voor de behandeling van mesothelioom ingeschat tussen de €40.000 en €60.000 per patiënt. Uitgaand van maximaal 567 patiënten die in aanmerking komen voor de behandeling worden de totale kosten voor deze indicatie ingeschat op €28,4 miljoen. Voor de eerstelijnsbehandeling van longkanker worden de kosten geschat op €47.000 per patiënt. Er is nog geen schatting van het patiëntenvolume bekend. De schattingen op basis van de Horizonscan zijn echter nog onzeker en er is bovendien geen rekening gehouden met marktpenetratie en substitutie.

## **2.4**

### **Aannames**

De berekeningen zijn gebaseerd op de volgende aannames:

- Het aantal patiënten met mRCC blijft de komende jaren stabiel.
- De gemiddelde behandelduur van nivolumab is 2 maanden in fase 1, waarbij patiënten 4 infusies krijgen. De gemiddelde behandelduur in fase 2 is 10 maanden waarbij patiënten gemiddeld 8 infusies krijgen (480 mg iedere vier weken).
- De gemiddelde behandelduur van ipilimumab is 2 maanden, waarbij patiënten 4 infusies krijgen.
- Er wordt uitgegaan van spillage.
- De therapietrouw is 100%
- In de budget impact analyse vanuit het bredere perspectief worden de toedieningskosten á €280 per infusie meegenomen in de berekening. In fase 1 van de behandeling wordt de helft meegeteld bij nivolumab en de andere helft bij ipilimumab.

## 3 Budget impact analyse

### 3.1 **Budget impact: alleen geneesmiddelkosten**

In Tabel 4 staat een overzicht van de totale budget impact wanneer nivolumab plus ipilimumab aan het bestaande behandelingsarsenaal wordt toegevoegd bij de indicatie eerstelijnsbehandeling van mRCC bij volwassenen met een intermediair/ongunstig risicoprofiel. In Tabel 5 staat een overzicht van de totale budget impact wanneer patiënten worden behandeld met sunitinib (substitutie). In de tabel zijn alleen de geneesmiddelkosten meegenomen, mogelijke extra kosten of besparingen ten laste van het bredere gezondheidsbudget zijn hierbij buiten beschouwing gelaten.

**Tabel 4: raming van de totale kosten van behandeling van volwassen mRCC patiënten met een intermediair/ongunstig risicoprofiel (alleen geneesmiddelenkosten); nivolumab plus ipilimumab**

	Cohort	Maanden	Aantal patiënten	Infusies nivolumab	Infusies ipilimumab	Kosten nivolumab	Kosten ipilimumab	Totale kosten/jaar
<b>Jaar 1</b>	1, fase 1	4	466	4	4	€4.662.703	€15.844.000	
	1, fase 2	2 <sup>A</sup>	466	1,6	-	€3.623.840	€0	
Totaal						<b>€ 8.286.543</b>	<b>€15.844.000</b>	<b>€24.130.543</b>
<b>Jaar 2</b>	2, fase 1	4	466	4	4	€4.662.703	€15.844.000	
	2, fase 2	2	466	1,6	-	€3.623.840	€0	
	1, fase 2	8 <sup>B</sup>	466	6,4	-	€14.495.359	€0	
Totaal						<b>€22.781.902</b>	<b>€15.844.000</b>	<b>€38.625.902</b>
<b>Jaar 3</b>	3, fase 1	4	466	4	4	€4.662.703	€15.844.000	
	3, fase 2	2	466	1,6	-	€3.623.840	€0	
	2, fase 2	8	466	6,4	-	€14.495.359	€0	
Totaal						<b>€22.781.902</b>	<b>€15.844.000</b>	<b>€38.625.902</b>

<sup>A</sup> Alle incidentie patiënten stromen halverwege het jaar in (na 6 maanden). In het volgende jaar krijgen zij de resterende behandeling van fase 2.

<sup>B</sup> De 10 maanden durende fase 2 behandeling van cohort 1 eindigt in jaar 2.

**Tabel 5: raming van de totale kosten van behandeling van volwassen mRCC patiënten met een intermediair/ongunstig risicoprofiel (alleen geneesmiddelenkosten); sunitinib**

	<b>Cohort</b>	<b>Maanden</b>	<b>Aantal patiënten</b>	<b>Totale kosten</b>
<b>Jaar 1</b>	1	6 <sup>A</sup>	466	€8.956.381
Totaal				<b>€8.956.381</b>
<b>Jaar 2</b>	2	6	466	€8.956.381
	1	2,5 <sup>B</sup>	466	€3.731.825
Totaal				<b>€12.688.206</b>
<b>Jaar 3</b>	3	6	466	€8.956.381
	2	2,5	466	€3.731.825
Totaal				<b>€12.688.206</b>

<sup>A</sup> Alle incidente patiënten stromen halverwege het jaar in (na 6 maanden). In het volgende jaar krijgen zij de resterende behandeling van fase 2.

<sup>B</sup> De 8,5 maanden durende behandeling met sunitinib eindigt in jaar 2 voor cohort 1.



### 3.2

#### **Budget impact: breder perspectief**

In Tabel 6 staat een overzicht van de totale budget impact wanneer nivolumab plus ipilimumab aan het bestaande behandelingsarsenaal wordt toegevoegd bij de indicatie eerstelijnsbehandeling van mRCC bij volwassenen met een intermediair/ongunstig risicoprofiel. In deze tabel zijn de geneesmiddelkosten en de kosten ten laste van het bredere gezondheidsbudget meegenomen. De kosten ten laste van het bredere gezondheidsbudget bestaan uit de toedieningskosten van nivolumab en ipilimumab (€280 per infusie). In behandelingsfase 1 (gelijktijdige toediening van nivolumab en ipilimumab) zijn deze kosten eenmaal in rekening gebracht, waarbij de ene helft bij nivolumab is meegeteld en de andere helft bij ipilimumab. Omdat sunitinib oraal wordt toegediend zijn er geen toedieningskosten berekend voor deze behandeling.

De totale jaarlijkse meerkosten zijn gepresenteerd vanuit het geneesmiddelenperspectief (zonder toedieningskosten) en het bredere zorgperspectief (met toedieningskosten) in tabel 7.





**Tabel 6: raming van de totale kosten van behandeling van volwassen mRCC patiënten met een intermediair/ongunstig risicoprofiel (breder perspectief); nivolumab plus ipilimumab**

	Cohort	Maanden	Aantal patiënten	Infusies nivolumab	Infusies ipilimumab	Kosten nivolumab	Kosten ipilimumab	Totale kosten/jaar
<b>Jaar 1</b>	1, fase 1	4	466	4	4	€4.924.083	€16.105.379	
	1, fase 2	2 <sup>A</sup>	466	1,6	-	€3.832.943	€0	
Totaal						<b>€8.757.026</b>	<b>€16.105.379</b>	<b>€24.862.405</b>
<b>Jaar 2</b>	2, fase 1	4	466	4	4	€4.924.083	€16.105.379	
	2, fase 2	2	466	1,6	-	€3.832.943	€0	
	1, fase 2	8 <sup>B</sup>	466	6,4	-	€15.331.773	€0	
Totaal						<b>€24.088.799</b>	<b>€16.105.379</b>	<b>€40.194.178</b>
<b>Jaar 3</b>	3, fase 1	4	466	4	4	€4.924.083	€16.105.379	
	3, fase 2	2	466	1,6	-	€3.832.943	€0	
	2, fase 2	8	466	6,4	-	€15.331.773	€0	
Totaal						<b>€24.088.799</b>	<b>€16.105.379</b>	<b>€40.194.178</b>

<sup>A</sup> Alle incidente patiënten stromen halverwege het jaar in (na 6 maanden). In het volgende jaar krijgen zij de resterende behandeling van fase 2.

<sup>B</sup> De 10 maanden durende fase 2 behandeling van cohort 1 eindigt in jaar 2.

**Tabel 7: Totale jaarlijkse meerkosten bij behandeling met nivolumab plus ipilimumab**

	Nivolumab plus ipilimumab (aandeel ipilimumab)		Sunitinib (substitutie)	Meerkosten	
	Zonder toedieningskosten	Met toedieningskosten		Zonder toedieningskosten	Met toedieningskosten
<b>Jaar 1</b>	€ 24.130.543 (€ 15.844.000)	€ 24.862.405 (€ 16.105.379)	€ 8.956.381	€ 15.174.162	€ 15.906.024
<b>Jaar 2</b>	€ 38.625.902 (€ 15.844.000)	€ 40.194.178 (€ 16.105.379)	€ 12.688.206	€ 25.937.696	€ 27.505.972
<b>Jaar 3</b>	€ 38.625.902 (€ 15.844.000)	€ 40.194.178 (€ 16.105.379)	€ 12.688.206	€ 25.937.696	€ 27.505.972



## 4 Conclusie

De meerkosten ten laste van het farmaciebudget wanneer nivolumab plus ipilimumab voor de eerstelijnsbehandeling van mRCC bij volwassenen met een intermediair/ongunstig risicoprofiel wordt opgenomen in het pakket worden geraamd op €25,9 miljoen in het derde jaar na opname. De meerkosten worden geraamd op €27,5 miljoen in het derde jaar na opname in het pakket wanneer de toedieningskosten van nivolumab en ipilimumab worden meegenomen in de berekening.

Wanneer er in behandelingsfase 2 (nivolumab monotherapie) wordt uitgegaan van een dosering 240 mg iedere 2 weken in plaats van 480 mg iedere 4 weken, dan worden de meerkosten 1 à 2 miljoen hoger.

Sinds maart 2016 wordt nivolumab vergoed na vertrouwelijke prijsonderhandelingen. De daadwerkelijke budget impact zal dus afwijken van de budget impact zoals gepresenteerd in dit rapport.

De totale budget impact van ipilimumab voor de eerstelijnsbehandeling van mRCC wordt geraamd op €15,8 miljoen in het derde jaar na opname in het pakket. Inclusief toedieningskosten bedraagt de budget impact van ipilimumab €16,1 miljoen in het derde jaar.

Tot slot dient nog opgemerkt te worden dat er voor de huidige indicatie veel nieuwe behandelingen net beschikbaar zijn of binnenkort beschikbaar komen. De daadwerkelijke marktpenetratie kan daarom in de toekomst wat lager komen te liggen – dit is op dit moment echter niet in te schatten.

*De inhoudelijke bespreking is afgerond in de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) vergadering van 25 maart 2019.*



## 5 Referenties

1. EMA. Summary of Product Characteristics Opdivo®. 2019. Via: [https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/opdivo-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/opdivo-epar-product-information_en.pdf).
2. EMA. Summary of Product Characteristics Yervoy®. 2019. Via: [https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/yervoy-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/yervoy-epar-product-information_en.pdf).
3. Integraal Kankercentrum Nederland (2010). Landelijke richtlijn niercelcarcinoom. Via: <https://www.oncoline.nl/niercelcarcinoom>.
4. Zorginstituut Nederland 2017. Zinnige Zorg verbeteringsignalement: Dure oncolytica - Zinnig gebruik van dure geneesmiddelen bij het uitgezaaide niercelcarcinoom. Via: <https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/rapport/2018/01/31/zinnige-zorg-verbetersignalement-dure-oncolytica---zinnig-gebruik-van-dure-geneesmiddelen-bij-het-uitgezaaide-niercelcarcinoom>.
5. Integraal Kankercentrum Nederland. 2018. Via: <https://www.cijfersoverkanker.nl>.
6. Ljungberg, B., Campbell, S. C., & Yong Cho, H. et al. 2011. The Epidemiology of Renal Cell Carcinoma. *European Urology*, 60; 615-621.
7. Integraal Kankercentrum Nederland. 2014. Niercelcarcinoom. *Kankerzorg in beeld*.
8. Motzer, R. J., Tannir, N. M., & McDermott, D. F. et al. 2018. Nivolumab plus Ipilimumab versus Sunitinib in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med*, 5;378(14):1277-1290.
9. KWF Kankerbestrijding. 2019. Via: [www.kanker.nl/kankersoorten/nierkanker](http://www.kanker.nl/kankersoorten/nierkanker).
10. Z-index. 2018. Via: <https://www.z-index.nl/>.
11. Centraal bureau voor de Statistiek. 2018. Lengte en gewicht Ned. bevolking naar leeftijd en geslacht, 1998/2000.



Farmaco-economisch rapport voor nivolumab plus ipilimumab (Opdivo® en Yervoy®) bij de eerstelijnsbehandeling van gevorderd niercelcarcinoom met een intermediair/ongunstig risicoprofiel bij volwassenen

onderdeel van de initiële beoordeling van specialistische geneesmiddelen

Datum 10 april 2019  
Status Definitief

## Colofon

Zaaknummer	2018022769
Volgnummer	2019002922
Contactpersoon	mevr. J.E. de Boer, arts (niet-praktiserend), secretaris JBoer@zinl.nl
Auteur(s)	Dhr. R.H. Ophuis, MSc
Afdeling Team	Sector Zorg, afdeling Pakket Oncologie
Fabrikant	Bristol-Myers Squibb B.V.





## Inhoud

### Colofon—1

### Samenvatting—5

<b>1</b>	<b>Inleiding—9</b>
1.1	Geregistreerde indicatie—9
1.2	Aandoening en verloop van de ziekte—10
1.3	Epidemiologie—10
1.4	Onderzoeksvraag—10
<b>2</b>	<b>Methoden—11</b>
2.1	Patiëntenpopulatie—11
2.2	Interventie—13
2.3	Vergelijkende behandeling—13
2.4	Klinische uitkomsten—13
2.5	Tijdshorizon—14
2.6	Analyse techniek—14
2.7	Economisch model—14
2.7.1	Modelstructuur—14
2.7.2	Cyclusduur, cohortgrootte en modelinstroom—14
2.7.3	Gezondheidstoestanden—15
2.7.4	Perspectief—15
2.7.5	Discontering—16
2.8	Inputgegevens—16
2.8.1	Modeltransities en extrapolatie—16
2.8.2	Kwaliteit van leven en utiliteiten—18
2.8.3	Kosten—20
2.8.4	Modelaannames—25
2.9	Validatie—26
2.9.1	Validatie van het conceptuele model—26
2.9.2	Validatie van de input data—26
2.9.3	Technische validatie—27
2.9.4	Output validatie—27
2.10	Sensitiviteit en scenarioanalyses—27
2.10.1	Univariate gevoeligheidsanalyses—27
2.10.2	Probabilistische gevoeligheidsanalyses (PSA)—27
2.10.3	Scenarioanalyses—27
2.11	Literatuurstudie—28
<b>3</b>	<b>Resultaten Farmaco-economische evaluatie—31</b>
3.1	Ziektelast—31
3.2	Incrementele en totale effecten—31
3.3	Incrementele en totale kosten—31
3.4	Incrementele kosteneffectiviteitsratio's—32
3.5	Gevoeligheidsanalyses—32
3.5.1	Univariate gevoeligheidsanalyses—32
3.5.2	Probabilistische gevoeligheidsanalyses (PSA)—32
3.5.3	Scenarioanalyses—33

<b>4</b>	<b>Discussie en Conclusies—37</b>
<b>5</b>	<b>Literatuur—39</b>
<b>6</b>	<b>Bijlage—41</b>

## Samenvatting

De minister voor Medische Zorg en Sport heeft Zorginstituut Nederland verzocht een inhoudelijke toetsing uit te voeren van nivolumab plus ipilimumab (Opdivo® en Yervoy®) in het kader van de pakketbeoordeling van specialistische geneesmiddelen. Onderdeel van deze toetsing is de onderbouwing en schatting van de kosteneffectiviteit. Op basis van de analyses die door de registratiehouder zijn uitgevoerd en aangeleverd stelt Zorginstituut Nederland een farmaco-economisch rapport vast.

Nivolumab plus ipilimumab (Opdivo® en Yervoy®) is geïndiceerd voor de eerstelijnsbehandeling van gevorderd niercelcarcinoom (metastatic renal cell carcinoma, mRCC) met een intermediair/ongunstig risicoprofiel bij volwassenen. Vergoeding is aangevraagd voor deze indicatie. Zorginstituut Nederland heeft na advisering door de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) een therapeutische meerwaarde geconcludeerd voor de eerstelijnsbehandeling bij volwassen patiënten met een gevorderd heldercellig RCC met een intermediair/ongunstig risicoprofiel en Karnofskyscore  $\geq 70$  (of vergelijkbare maat) bij volwassenen.

Het Zorginstituut is voor wat betreft de kosteneffectiviteitsanalyse tot de volgende conclusies gekomen.

### **Economische Evaluatie**

De registratiehouder heeft een economische evaluatie uitgevoerd door middel van een partitioned survival model. De studieresultaten gemeten over een periode van minimaal 17,5 maanden zijn geëxtrapoleerd naar een tijdsperiode van 30 jaar. De analyse is uitgevoerd vanuit het maatschappelijk perspectief. De gekozen tijdshorizon is levenslang. Er is een discontering toegepast van 4% op toekomstige kosten en 1,5% op toekomstige effecten.

### **Vergelijkende behandeling**

In de economische evaluatie is nivolumab plus ipilimumab vergeleken met sunitinib.

### **Effecten**

De effecten van de behandelingen zijn uitgedrukt in voor kwaliteit van leven gecorrigeerde levensjaren (QALYs) en gewonnen levensjaren (LYG). De registratiehouder rapporteert een gemiddelde gezondheid van 5,08 QALYs per patiënt door inzet van nivolumab plus ipilimumab. Bij behandeling met sunitinib is dit 3,76 QALYs. De totale gemiddelde gezondheidswinst is 1,32 QALYs per patiënt ten opzichte van sunitinib.

Voor wat betreft LYG resulteert het model in een gemiddeld aantal LYG van 6,21 door inzet van nivolumab plus ipilimumab, bij sunitinib is dit 4,69 LYG. Het incrementele effect voor LYG komt daarmee op 1,52.

### **Kosten**

In het model zijn de kosten binnen de gezondheidszorg, patiënt en familiekosten en productiviteitskosten opgenomen. Medische kosten in gewonnen levensjaren zijn meegenomen in een scenario analyse. De gemiddelde kosten per patiënt bedragen €326.639 voor nivolumab plus ipilimumab en €247.107 voor sunitinib. De gemiddelde incrementele kosten per patiënt bedragen €79.532.

### **Kosteneffectiviteit**

De registratiehouder rapporteert incrementele kosteneffectiviteitsratio's (ICERs) van €60.397 per QALY en van €52.349 per LYG ten opzichte van sunitinib.

De univariate gevoeligheidsanalyses laten zien dat het model vooral gevoelig is voor variatie van de baseline leeftijd van de patiënt. Een parameter die relatief ook veel invloed heeft op de hoogte van de ICER is het percentage patiënten dat vervolgbehandelingen krijgt bij het optreden van ziekteprogressie in de nivolumab plus ipilimumab behandelarm.

De resultaten van de probabilistische sensitiviteitsanalyse zoals gerapporteerd door de registratiehouder laten zien dat de kans dat nivolumab plus ipilimumab kosteneffectief is ten opzichte van sunitinib bij een referentiewaarde van €80.000 per QALY ongeveer 80% is. De gemiddelde ICER van de 1.000 simulaties die de registratiehouder deed was €62.282 per QALY.

### **Eindconclusie**

Zorginstituut Nederland concludeert na advisering door de WAR dat de kosteneffectiviteitsanalyse van nivolumab plus ipilimumab bij de behandeling van de eerstelijnsbehandeling van mRCC met een intermediair/ongunstig risicoprofiel bij volwassenen van voldoende methodologische kwaliteit is.

De meest belangrijke kritiekpunten van het Zorginstituut met betrekking tot de farmaco-economische analyse zijn door de registratiehouder verhelderd en indien nodig aangepast.

De kosteneffectiviteit van nivolumab+ipilimumab versus sunitinib voor de eerstelijnsbehandeling van mRCC met een intermediair/ongunstig risicoprofiel bij volwassenen bevindt zich rond de €61.000 per QALY. Als ook de medische kosten in gewonnen levensjaren worden meegenomen dan bevindt de ICER zich rond de €67.000 per QALY.

Nivolumab wordt reeds vergoed voor de eerstelijnsbehandeling van mRCC. Voor dit geneesmiddel is reeds een financieel arrangement afgesloten waarmee het financieel risico voor de inzet bij de bovengenoemde indicatie is afgedekt. Dit financieel arrangement is vertrouwelijk afgesloten. Om deze reden zijn de daadwerkelijke kosten van nivolumab voor de indicatie waarvoor vergoeding wordt aangevraagd onbekend en daardoor niet opgenomen in dit rapport.

Bij een referentiewaarde van €80.000 per QALY is nivolumab plus ipilimumab kosteneffectief ten opzichte van sunitinib. Dit is wel gebaseerd op de aanname dat er maximaal 2 jaar behandeld wordt. Mocht in de praktijk blijken dat er langer doorbehandeld gaat worden dan wordt de kosteneffectiviteit veel ongunstiger. Echter, omdat de behandelduur vooral speelt voor nivolumab (want ipilimumab wordt slechts 4 keer toegediend) en daarvoor al een financieel arrangement is afgesloten, speelt deze discussie veel minder in deze beoordeling. Omdat de algehele overlevingsdata nog immatuur is en omdat deze data niet extern gevalideerd kan worden is de algehele overleving volgens het Zorginstituut een onzekere factor in de kosteneffectiviteitsanalyse. Het effect van de gekozen extrapolatie op de ICER lijkt echter beperkt. Bovendien lijken de Nederlandse mRCC patiënten ouder te zijn dan de populatie waarop het model is gebaseerd, dit resulteert mogelijk in een ongunstigere kosteneffectiviteit in de Nederlandse praktijk.

*De inhoudelijke bespreking is afgerond in de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) vergadering van 25 maart 2019.*

## Afkortingen

CEAC	Cost-effectiveness acceptability curve
ICER	Incremental cost-effectiveness ratio/incrementele kosteneffectiviteitsratio
IKNL	Integraal Kankercentrum Nederland
IMDC	International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium
ITT	Intention-to-treat
KPS	Karnofsky performance status
LYG	Life-year gained/gewonnen levensjaar
mRCC	Metastatic renal cell carcinoma/gevorderde niercelkanker
MSKCC	Memorial Sloan Kettering Cancer Center
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
PFS	Progression-free survival/progressievrije overleving
OS	Overall survival/algehele overleving
PSA	Probabilistic Sensitivity Analysis/probabilistische gevoeligheidsanalyse
QALY	Quality adjusted life-year/voor kwaliteit van leven gecorrigeerd levensjaar
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumours
TKI	Tyrosine kinaseremmer
WAR	Wetenschappelijke Adviesraad
ZIN	Zorginstituut Nederland



## 1 Inleiding

Op verzoek van de minister voor Medische Zorg en Sport voert Zorginstituut Nederland inhoudelijke toetsingen uit ten behoeve van de pakketbeoordeling specialistische geneesmiddelen.

In dit farmaco-economisch rapport wordt de kosteneffectiviteit getoetst van nivolumab plus ipilimumab (Opdivo® en Yervoy®) voor de eerstelijnsbehandeling van gevorderd niercelcarcinoom (metastatic renal cell carcinoma, mRCC) met een intermediair/ongunstig risicoprofiel bij volwassenen. Het Zorginstituut beoordeelt de kosteneffectiviteit en methodologische kwaliteit op basis van de analyses die door de registratiehouder zijn uitgevoerd en aangeleverd.

Het uitgangspunt voor de bepaling van de kosteneffectiviteit vormt de patiëntenpopulatie waarvoor het geneesmiddel is geregistreerd en waarvoor Zorginstituut Nederland na advisering door de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) een therapeutische meerwaarde heeft vastgesteld. Het Zorginstituut heeft de kosteneffectiviteit beoordeeld aan de hand van de volgende uitgangspunten:

- De vergelijkende behandeling
- De analyse techniek
- De inputgegevens
- De validatie en gevoeligheidsanalyse

Vergoeding van ipilimumab is aangevraagd voor een combinatiebehandeling met nivolumab bij volwassen patiënten met mRCC met een intermediair/ongunstig risicoprofiel. Nivolumab wordt reeds vergoed voor deze indicatie. Voor dit geneesmiddel is reeds een financieel arrangement afgesloten waarmee het financieel risico voor de inzet bij bovengenoemde indicatie is afgedekt. Dit financieel arrangement is vertrouwelijk afgesloten. Om deze reden zijn de daadwerkelijke kosten van nivolumab voor de indicatie waarvoor vergoeding wordt aangevraagd onbekend en daardoor niet opgenomen in dit rapport.

### 1.1 **Geregistreerde indicatie**

De kosteneffectiviteitsanalyse moet plaatsvinden bij patiënten met de geregistreerde indicatie voor nivolumab plus ipilimumab. Nivolumab is geregistreerd voor de volgende indicaties:<sup>1</sup>

*In combinatie met ipilimumab voor de eerstelijnsbehandeling van mRCC met intermediair/ongunstig risicoprofiel bij volwassenen (huidige beoordeling).*

*Als monotherapie of in combinatie met ipilimumab geïndiceerd voor de behandeling van gevorderd (inoperabel of gemetastaseerd) melanoom bij volwassenen.*

*Als monotherapie voor de adjuvante behandeling van melanoom bij volwassenen waarbij de lymfeklieren betrokken zijn of in geval van gemetastaseerde ziekte waarbij volledige resectie is uitgevoerd.*

*Als monotherapie voor de behandeling van lokaal gevorderd of gemetastaseerd niet-kleincellige longkanker, na eerdere behandeling met chemotherapie bij volwassenen.*

*Als monotherapie voor de behandeling van mRCC na eerdere behandeling bij*

*volwassenen.*

*Als monotherapie voor de behandeling van volwassen patiënten met recidiverend of refractair klassiek Hodgkin lymfoom na autologe stamceltransplantatie en behandeling met brentuximab vedotin.*

*Als monotherapie voor de behandeling van terugkerend of gemetastaseerd plaveiselcelcarcinoom van het hoofd-halsgebied bij volwassenen die progressie vertonen tijdens of na behandeling met platina-bevattende therapie.*

*Als monotherapie voor de behandeling van lokaal gevorderd inoperabel of gemetastaseerd urotheelcarcinoom bij volwassenen na falen van eerdere platina-bevattende therapie.*

Ipilimumab is geregistreerd voor de volgende indicaties (de reeds genoemde indicatie van de nivolumab plus ipilimumab combinatie niet meegenomen):<sup>2</sup>

*Als monotherapie voor de behandeling van (inoperabel of gemetastaseerd) melanoom in een gevorderd stadium bij volwassenen en adolescenten van 12 jaar en ouder.*

De vergoedingsaanvraag heeft alleen betrekking op de combinatie nivolumab en ipilimumab voor de indicatie eerstelijnsbehandeling mRCC met een intermediair/ongunstig risicoprofiel bij volwassenen.

## **1.2 Aandoening en verloop van de ziekte**

Niercelcarcinoom is een kwaadaardige tumor die zich bevindt in het weefsel van de nier. In ongeveer 85% van de gevallen ligt de oorsprong in het epitheel van de nier.<sup>3</sup> Op basis van weefselonderzoek kan er onderscheid worden gemaakt in verschillende type niercelcarcinoom. Het meest voorkomende type is heldercellig niercelcarcinoom, dat bij 80% van de patiënten voorkomt, gevolgd door het papillaire niercelcarcinoom (11%) en het chromofoob niercelcarcinoom (4%). Daarnaast zijn er nog een aantal andere subtypes.<sup>4, 5</sup>

Niercelcarcinoom is bij ongeveer 22-24% van de patiënten al gemetastaseerd bij diagnose.<sup>6</sup> Metastasering vindt voornamelijk plaats in de longen (75%), weke delen (36%), het skelet (20%), de lever (18%) en de hersenen (5%).<sup>3</sup>

## **1.3 Epidemiologie**

Per jaar zijn er ongeveer 2.500 nieuwe patiënten met niercelcarcinoom.<sup>4</sup> In Nederland waren er in 2017 ongeveer 13.000 patiënten met niercelcarcinoom, waarvan 68% man was en 32% vrouw.<sup>7</sup> Zij vormen ongeveer 2% van het totaal aantal kankerpatiënten in Nederland.<sup>4</sup> Niercelcarcinoom komt voornamelijk voor bij een leeftijd  $\geq 45$  jaar, met een piek tussen 60 en 75 jaar.<sup>4</sup>

## **1.4 Onderzoeksvraag**

De farmaco-economische analyse moet antwoord geven op de vraag of de toepassing van nivolumab plus ipilimumab in de dagelijkse klinische praktijk kosteneffectief is, dat wil zeggen dat de investering in nivolumab plus ipilimumab in verhouding staat tot de gezondheidswinst en eventuele financiële besparingen die het bewerkstelligt. Om deze onderzoeksvraag te beantwoorden wordt de incrementele kosteneffectiviteitsratio van nivolumab plus ipilimumab ten opzichte van de standaardbehandeling bepaald.



## 2 Methoden

### 2.1 Patiëntenpopulatie

In de farmaco-economische analyse zijn de patiëntkenmerken grotendeels gebaseerd op de pivotal studie CheckMate 214.<sup>8</sup> In deze studie is behandeling met nivolumab plus ipilimumab vergeleken met sunitinib voor volwassen patiënten met mRCC. De studie was gestratificeerd voor risicoprofielen, en de primaire uitkomstmaten waren gericht op patiënten met een intermediair/ongunstig risicoprofiel. De risicoprofilering is gebaseerd op het International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium (IMDC) model.<sup>9</sup> De risicofactoren die worden meegenomen bij het bepalen van het risico in het IMDC model zijn de Karnofsky performance status (KPS)<sup>10</sup>, de tijd van diagnose tot behandeling (<1 jaar), en verschillende bloedwaarden (calcium, bloedplaatjes, neutrofielen, en hemoglobine). Patiënten met één of twee aanwezige risicofactoren hebben een intermediair risicoprofiel en patiënten met drie of meer risicofactoren hebben een ongunstig risicoprofiel. De belangrijkste kenmerken van de patiënten met een intermediair/ongunstig risicoprofiel in de CheckMate 214 studie zijn weergegeven in tabel 1.

**Tabel 1: CheckMate 214 belangrijkste kenmerken van patiënten met een intermediair/ongunstig risicoprofiel (n=847) bij behandeling met nivolumab plus ipilimumab en sunitinib**

	<b>Nivolumab plus ipilimumab (n=425)</b>	<b>Sunitinib (n=422)</b>
Mediane leeftijd (range)	62 (26-85)	61 (21-85)
Man (%)	314 (74)	301 (71)
<b>IMDC risicoprofiel (%)<sup>A</sup></b>		
Intermediair	334 (79)	333 (79)
Ongunstig	91 (21)	89 (21)
<b>Geografisch gebied (%)</b>		
Verenigde Staten	112 (26)	116 (26)
Europa en Canada	148 (35)	146 (35)
Overig	165 (39)	165 (39)
<b>PD-L1 expressie</b>		
Minder dan 1%	74%	71%
1% of meer	26%	29%
<b>Voorgaande behandeling (%)</b>		
Radiotherapie	52 (12)	52 (12)
Nefrectomie	341 (80)	319 (76)
<b>Aantal locaties met laesies (%)</b>		
1	90 (21)	84 (20)
Meer dan 1	335 (79)	337 (80)
<b>Meest voorkomende metastasen (%)</b>		

Long	294 (69)	296 (70)
Lymfeklieren	190 (45)	216 (51)
Botten	95 (22)	97 (23)
Lever	88 (21)	89 (21)

<sup>A</sup> Uitleg over het IMDC risicoprofiel staat beschreven in paragraaf 2.1.

De registratiehouder heeft de vergelijkbaarheid tussen de CheckMate 214 patiëntpopulatie en Nederlandse mRCC patiënten met een intermediair/ongunstig risicoprofiel onderzocht aan de hand van de PERCEPTION database<sup>7</sup>, dit is een Nederlandse mRCC patiëntenregistratie. In tabel 2 zijn enkele belangrijke demografische kenmerken van de patiënten in de PERCEPTION database vergeleken met de CheckMate 214 populatie. Aangezien volgens de registratiehouder de door hen benaderde drie Nederlandse klinische experts bevestigen dat de CheckMate 214 studiepopulatie voldoende representatief is voor de Nederlandse populatie die ze met ipilimumab plus nivolumab verwachten te kunnen behandelen zijn de CheckMate 214 gegevens gebruikt voor de base-case analyse. Twee experts merkten ook op dat de PERCEPTION database een andere tijdsperiode betreft:

- een groot aantal patiënten kreeg toen geen behandeling;
- tyrosine kinaseremmers (TKIs) werden niet op grote schaal toegepast als de eerstelijnsbehandeling;
- de verwijzing van patiënten was anders;
- immunotherapie was niet beschikbaar.

**Tabel 2: Vergelijking patiëntkarakteristieken**

Karakteristieken	Nederlandse data <sup>A</sup> (base-case)		CheckMate 214
Mediane leeftijd in jaren	66		61
Man (%)	67,6		72,6
Helderceelig mRCC (%)	68		100
Gemiddeld gewicht (kg)	80,2		81,3
Verdeling gewicht (kg, %)	<i>Man</i>	<i>Vrouw</i>	
0-50	2,1	6,8	2,7
50-75	26,6	53,5	37,9
75-100	53,3	37,6	44,6
100-125	17,1	2,2	12,0
125-150	0,8	0,0	2,2
150-175	0,0	0,0	0,5

<sup>A</sup> Nederlandse data op basis van de PERCEPTION database (gewogen gemiddelde beide cohorten) en CBS data (gewicht)<sup>6</sup>

Ondanks dat klinisch experts hebben aangegeven dat de CheckMate 214 populatie voldoende representatief voor de Nederlandse praktijk zijn er volgens Zorginstituut Nederland wel enkele belangrijke verschillen. In vergelijking met de CheckMate 214 studie zijn Nederlandse patiënten ouder en bovendien hebben de patiënten in de CheckMate 214 studie een gunstigere performance status. Een ander belangrijk verschil is het percentage patiënten met een intermediair/ongunstig risicoprofiel in beide studies. In CheckMate 214 had 79% een intermediair risicoprofiel en 21% een ongunstig risicoprofiel. In de PERCEPTION database zijn deze percentages respectievelijk 42% en 58% in het 2008-2010 cohort en 52% en 42% in het 2011-2013 cohort. Deze percentages zijn volgens de registratiehouder echter niet direct vergelijkbaar, aangezien in de PERCEPTION database een andere risicoprofilering is gehanteerd, namelijk een aangepaste variant van de Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC) risico score.<sup>11</sup> Het Zorginstituut acht het niet waarschijnlijk dat het gebruik van de verschillende risicoprofileringen het relatief grote verschil

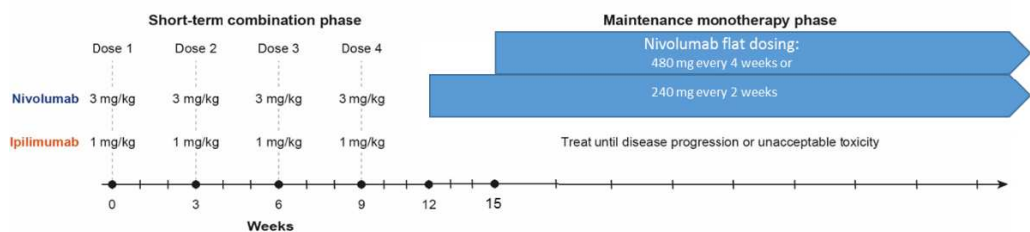
tussen de studies verklaart.

#### Conclusie patiëntenpopulatie:

Het Zorginstituut is van mening dat de CheckMate 214 studie voldoende representatief is voor de patiëntenpopulatie waarvoor vergoeding wordt aangevraagd en vindt dat dit de populatie is die moet worden onderzocht in de base case analyse. Daarbij merkt het Zorginstituut op dat de Nederlandse patiënten mogelijk wel ouder zijn en mogelijk een slechtere performance status hebben dan de populatie waarop het model is gebaseerd.

## 2.2 Interventie

De interventie bestaat uit een combinatie van nivolumab en ipilimumab. Beide zijn monoklonale antilichamen die per infusie toegediend worden. In de farmaco-economische analyse is de dosering aangehouden zoals beschreven in de CHMP (figuur 1).



**Figuur 1: Doseringschema nivolumab plus ipilimumab**

## 2.3 Vergelijkende behandeling

Volgens de mRCC behandelrichtlijn van het Integraal Kankercentrum Nederland (IKNL) zijn sunitinib en of bevacizumab en IFN-alfa aanbevolen behandelingen als eerstelijnsbehandeling bij heldercellig mRCC.<sup>12</sup> Voor patiënten met een ongunstig risicoprofiel wordt behandeling met temsirolimus aanbevolen.<sup>12</sup> Hoewel temsirolimus volgens de richtlijn is aangewezen als middel van eerste keus bij de eerstelijnsbehandeling voor patiënten met een ongunstige prognose, blijkt uit praktijkdata dat sunitinib meest gebruikt wordt bij deze patiënten.<sup>13</sup> Daarbij dient opgemerkt te worden dat de richtlijn is verouderd, het is gebleken dat ruim driekwart van alle mRCC patiënten (ongeacht het risicoprofiel) worden behandeld met sunitinib. De keus voor sunitinib als vergelijkende behandeling lijkt daarom gerechtvaardigd.

Sunitinib is een proteïne-kinaseremmer en wordt oraal toegediend. De dosering bestaat uit 50 mg per dag gedurende vier weken, gevolgd door een rustperiode van twee weken.

Conclusie: Het Zorginstituut kan zich vinden in de vergelijkende behandeling.

## 2.4 Klinische uitkomsten

De coprimaire eindpunten in de CheckMate 214 studie waren algehele overleving (overall survival, OS), progressie-vrije overleving (progression-free survival, PFS), en de response rate voor patiënten met een intermediair/ongunstig risicoprofiel. Tabel 3 geeft een samenvatting van de relevante uitkomstmaten die gebruikt zijn voor het bepalen van de effectiviteit van de behandelingen in het model.

**Tabel 3: Effectiviteit van nivolumab plus ipilimumab t.o.v. sunitinib op basis van de CheckMate 214 studie.**

	<b>nivolumab plus ipilimumab (95% CI)</b>	<b>Sunitinib (95% CI)</b>	<b>HR</b>
OS, mediaan in maanden	NR (32,5-NR)	27,0 (22,1-34,8)	0,63 (0,44-0,98) <sup>A</sup>
PFS, mediaan in maanden	11,6 (8,7-15,5)	8,4 (7,03-10,8)	0,82 (0,64-1,05) <sup>B</sup>

CI: betrouwbaarheidsinterval, HR: hazard ratio, NR: bereikt, OS: algehele overleving, PFS: progressievrije overleving.

<sup>A</sup> 99,8% CI, significant.

<sup>B</sup> 99,1% CI, niet significant.

## 2.5 Tijdshorizon

De analyseperiode van een studie moet zodanig zijn dat een geldige en betrouwbare uitspraak kan worden gedaan over de kosten en effecten van de te vergelijken behandelingen. De registratiehouder is uitgegaan van een tijdshorizon van 30 jaar. Gezien de mediane leeftijd van de patiëntenpopulatie (61 jaar) kan dit worden beschouwd als een levenslange tijdshorizon.

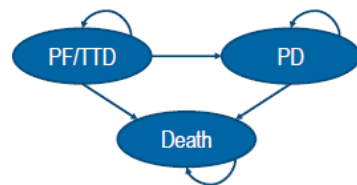
## 2.6 Analyse techniek

Indien er sprake is van een therapeutische meerwaarde dient een kosteneffectiviteitsanalyse (KEA) en/of een kostenutiliteitsanalyse (KUA) uitgevoerd te worden. In de economische evaluatie is gebruik gemaakt van een KUA om de kosteneffectiviteit van behandeling met nivolumab plus ipilimumab aan te kunnen tonen.

## 2.7 Economisch model

### 2.7.1 Modelstructuur

De registratiehouder heeft een partitioned survival model opgesteld met drie gezondheidstoestanden: progressie vrij (PF), progressieve ziekte (PD) en overlijden. In figuur 2 is de modelstructuur weergegeven.



**Figuur 2: Modelstructuur van het partitioned survival model voor nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib bij de eerstelijnsbehandeling van mRCC voor volwassenen.**

### 2.7.2 Cyclusduur, cohortgrootte en modelinstroom

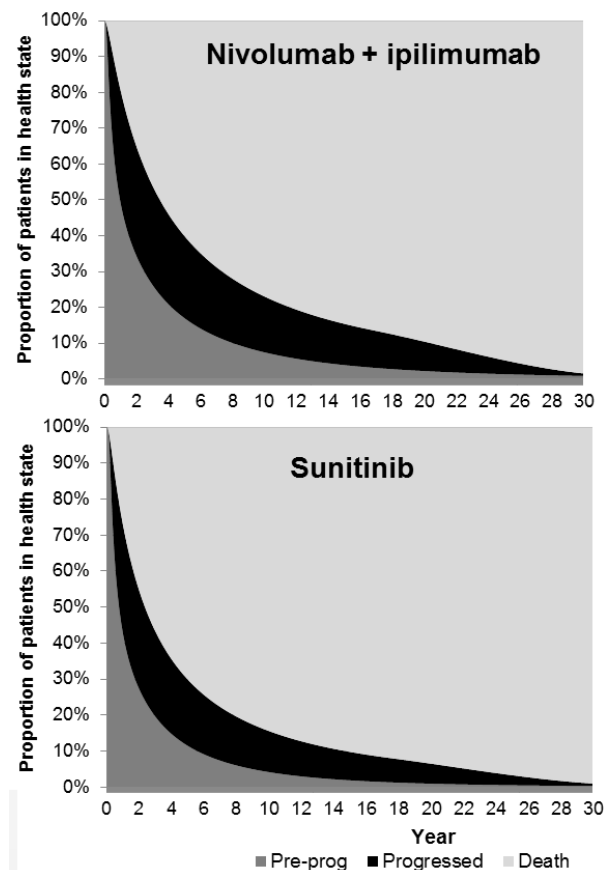
In het model is een cyclusduur van één week toegepast. Volgens de registratiehouder sluit deze duur goed aan bij de uitkomsten en doseringsschema's van de CheckMate 214 studie. In het gemodelleerde cohort worden de resultaten met proporties berekend. Het cohort heeft daarom geen omvang van een bepaald aantal patiënten. De proporties zijn berekend op basis van de CheckMate 214 studie. De patiënten stromen in het model in de PF toestand tijdens het starten van de behandeling.

### 2.7.3

#### Gezondheidstoestanden

Alle patiënten starten in de PF toestand. Patiënten blijven in deze toestand tot ziekteprogressie optreedt of tot overlijden. Patiënten gaan naar de toestand PD nadat progressie is opgetreden. Patiënten blijven in de PD toestand totdat ze overlijden.

Het aantal patiënten in de PF toestand wordt geschat op basis van de (geëxtrapoleerde) PFS curve van de CheckMate 214 studie. Het moment van progressie is bepaald op basis van de Response Evaluation Criteria in Solid Tumours (RECIST) 1.1.<sup>14</sup> De proportie patiënten in de PD toestand wordt als volgt bepaald: de proportie patiënten die nog in leven is op basis van de OS curve minus de proportie patiënten die progressievrij zijn op basis van de PFS curve. Het aantal patiënten in de toestand 'overlijden' wordt bepaald door de formule '1 - (proportie patiënten in leven)' te gebruiken op basis van de OS curve. Figuur 3 toont een schematische weergave van de verhoudingen tussen de gezondheidstoestanden door de tijd.



**Figuur 3: Schematische weergave van de verhoudingen tussen de gezondheidstoestanden in het model.**

### 2.7.4

#### Perspectief

Volgens de richtlijnen dienen farmaco-economische evaluaties vanuit een maatschappelijk perspectief uitgevoerd en gerapporteerd te worden, waarbij alle kosten en baten, ongeacht wie de kosten draagt of aan wie de baten toevallen, in de analyse meegenomen worden. De analyse is vanuit het maatschappelijk perspectief uitgevoerd.

### 2.7.5 *Discontering*

Discontering is gedaan zoals geadviseerd in de richtlijnen voor farmaco-economisch onderzoek.<sup>15</sup> Toekomstige kosten zijn gedisconteerd met 4% en toekomstige effecten zijn gedisconteerd met 1,5%.

## 2.8 **Inputgegevens**

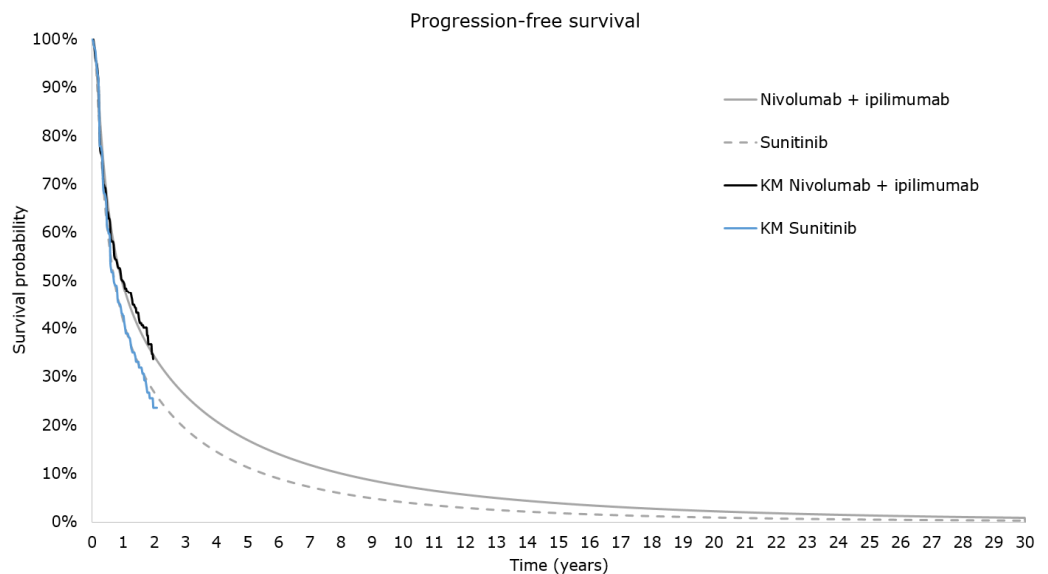
### 2.8.1 *Modeltransities en extrapolatie*

De klinische data zijn verkregen over een minimale follow-up van 17,5 maanden. Om een realistische schatting te maken over de tijdshorizon van het model (30 jaar) zijn de effecten van de werking van nivolumab plus ipilimumab en sunitinib geëxtrapoleerd. Ter interne validering hiervan is gebruik gemaakt van klinische data met een minimale follow-up van 24 maanden en van 30 maanden. De proportie patiënten in de gezondheidstoestanden PF, PD en overlijden zijn bepaald door de PFS en OS data uit de CheckMate 214 studie te extrapoleren door middel van het fitten van parametrische en spline-based functies op de survival data. De registratiehouder geeft aan dat de methodiek is uitgevoerd zoals aanbevolen door de National Institute for Health and Care Excellence (NICE) Decision Support Unit guidelines.<sup>16</sup>

In grote lijnen bestond de aanpak uit de volgende stappen. De proportional hazard assumptie werd getoetst om te besluiten of er aparte modellen voor de survivalcurves van beide behandelarmen gebruikt moesten worden. Vervolgens is er een initiële selectie gemaakt van geëxtrapoleerde survival curves aan de hand van de statistische fit volgens de Akaike's Information Criterion (AIC) en de Bayesian Information Criterion (BIC) en beste fit op basis van interne validatie. De modellen met de beste statistische fit werden gevalideerd met externe bronnen, indien mogelijk (zie paragraaf 2.9 validatie). Na visuele inspectie en het vergelijken van de statistische fit met de externe bronnen zijn de meest geschikte modellen geselecteerd. De OS kan niet gevalideerd worden aan de hand van externe data. Volgens de registratiehouders hebben twee klinisch experts aangegeven dat een 10-jaars overleving van 20-30% kan worden verwacht na behandeling met nivolumab plus ipilimumab. Daarom zijn er in de scenario analyses alleen extrapolaties overwogen die de overleving met nivolumab plus ipilimumab na 10 jaar boven de 20% inschatten (log-normal, log-logistisch, generalised gamma, spline 1 knot odds, spline 1 knot normal, spline 2 knot odds, spline 2 knot normal modellen).

#### PFS

De Grambsch en Therneau toets en de Wald toets lieten zien dat de proportional hazard assumptie stand hield. Om deze reden is er gekozen voor een enkel model met een aanpassingsfactor voor het behandel-effect. Het 1-knot hazard spline model liet de beste statistische fit zien. Na externe validatie (zie paragraaf 2.9 validatie) is gebleken dat het 2-knots hazard spline model, het model met de op één na beste statistische fit, het meest geschikt werd geacht door de registratiehouder. Figuur 4 geeft de Kaplan Meier curves weer van de CheckMate 214 studie en de 2-knots hazard spline extrapolaties.



**Figuur 4: Geobserveerde PFS met 2-knots hazard spline extrapolaties**

OS

Bij de OS data hield de proportional hazard assumptie eveneens stand. Er is gekozen voor een enkel model. Zeven parametrische en zes spline-gebaseerde extrapolaties zijn toegepast op de CheckMate 214 OS data (Figuur 5). Het gehele model is gebouwd op basis van de CheckMate 214 data met een minimale follow-up van 17,5 maanden, maar de meest recente geüpdatete OS-data met een minimale follow-up van 30 maanden is gebruikt voor een interne validatie van de OS extrapolatie (Figuur 5). Omdat er geen geschikte externe bronnen zijn gevonden om de OS te valideren is het model alleen geselecteerd op basis van statistische fit en interne validatie (zie paragraaf 2.9 validatie voor meer details). De registratiehouder heeft gekozen voor het log-normale model, omdat dit model de beste statistische fit liet zien. Dit werd bevestigd door interne validatie. Figuur 6 geeft de Kaplan Meier curves weer van de CheckMate 214 studie en de log-normale extrapolaties voor de OS.

Survivalmodel	OS ipilimumab + nivolumab			OS sunitinib			Statistische fit		
	Mediaan survival (maanden)	1-jaars survival (%)	3-jaars survival (%)	Mediaan survival (maanden)	1-jaars survival (%)	3-jaars survival (%)	AIC	BIC	Gemiddelde AIC en BIC
<b>CM-214: KM data</b>	NR	80.1	54.6	26.5	72.2	43.5	NA	NA	NA
Log-normal	42.36	80.5	54.4	28.63	72.4	43.8	6772.9	6787.1	6780
Generalised gamma	42.42	80.4	54.4	28.74	72.2	44	6774.8	6793.8	6784.3
Log-logistic	41.86	81.7	54.5	27.52	73	42	6781.3	6795.5	6788.4
Gompertz	44.37	80.2	55.7	28.4	72.7	42.9	6792.3	6806.6	6799.5
Exponential	41.6	81.9	54.9	28.6	74.8	41.8	6795.3	6804.8	6800
Gamma	41.21	82.3	54.7	28.53	75.3	41.5	6796.8	6811	6803.9
Weibull	41.52	82	54.9	28.59	74.9	41.8	6797.3	6811.5	6804.4
Odds spline 1 knot	44.71	80.3	55.5	27.65	71.5	43.3	6773.4	6792.4	6782.9
Hazard spline 1 knot	44.95	79.6	55.7	27.83	72	43	6773.9	6792.9	6783.4
Probit spline 1 knot	42.93	80.2	54.6	28.68	72	44.1	6774.5	6793.5	6784
Odds spline 2 knots	44.07	80.3	55.4	27.89	71.5	43.3	6774.8	6798.5	6786.6
Hazard spline 2 knots	44.67	79.6	55.7	27.96	72	43	6775.5	6799.2	6787.4
Probit spline 2 knots	43	80.2	54.6	28.65	72	44.1	6776.5	6800.2	6788.3

AIC: Akaike's information criterion; BIC: Bayesian information criterion; OS: overall survival

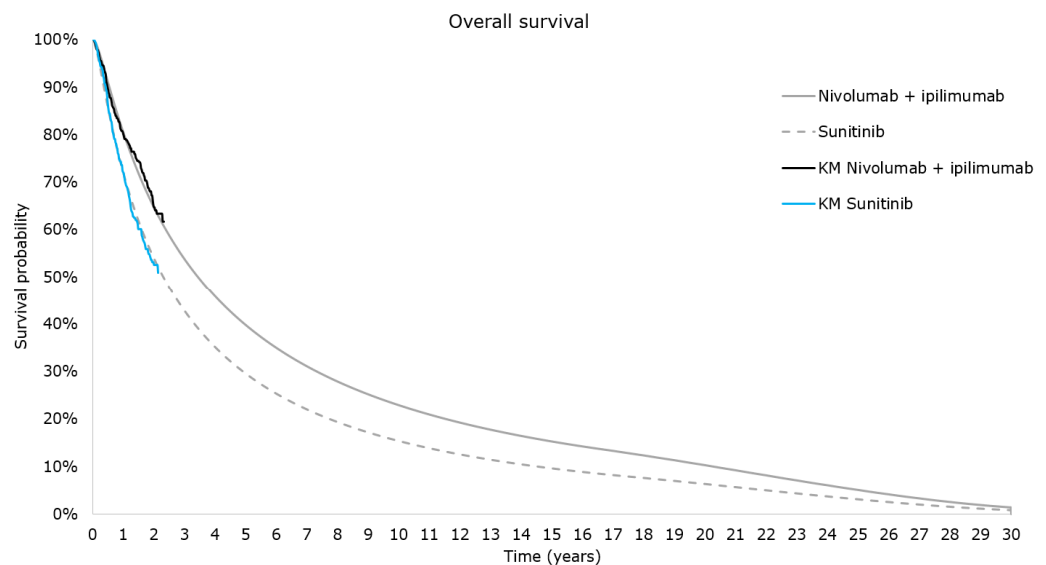
**Figuur 5: geëxtrapoleerde OS modellen per behandelarm**

Om inzichtelijk te maken wat de invloed is van non-proportionaliteit, is het fitten

van onafhankelijke parametrische en spline-gebaseerde functies op de CheckMate 214 OS data getoetst in de scenario analyses. In termen van absolute en mediane overleving was er geen specifieke parametrische distributie die de survival curve van de CheckMate 214 studie het beste fitte. Het log-normale model liet de beste statistische fit zien, dit bevestigde de keuze voor een onafhankelijk log-normale extrapolatie voor de OS data.

Conclusie extrapolatie OS en PFS:

Zorginstituut Nederland kan zich vinden in de overlevingscurves zoals gebruikt in de base-case analyse en vindt dat de registratiehouder deze keuze hiervoor voldoende inzichtelijk heeft gemaakt. Omdat de OS nog immatuur is en omdat deze data niet extern gevalideerd kan worden is de OS volgens het Zorginstituut echter wel een onzekere factor in de kosteneffectiviteitsanalyse. Het effect van de gekozen extrapolatie op de ICER lijkt echter beperkt.



**Figuur 6: Geobserveerde OS met log-normale extrapolaties**

2.8.2

*Kwaliteit van leven en utiliteiten*

Voor het bepalen van de utiliteiten van de gezondheidstoestanden heeft de registratiehouder de CheckMate 214 studie als uitgangspunt genomen. In deze studie is gebruik gemaakt van de EQ-5D-3L vragenlijst. Gedurende de eerste twee cycli (één cyclus is zes weken) werd de EQ-5D-3L afgenomen op de eerste dagen van week 1 en week 5. Vanaf cyclus 3 werd de vragenlijst afgenomen op de eerste dagen van week 1 en week 5 (alleen gedurende de eerste 6 maanden). Volgens de registratiehouder was de respons rate voor alle gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven instrumenten hoger dan 80% inclusief de EQ-5D-3L. Voor het berekenen van de utiliteiten is het Nederlandse tarief toegepast.<sup>17</sup> De utiliteiten zoals gebruikt in het model staan gerapporteerd in tabel 4. De registratiehouder is uitgegaan van behandelingsafhankelijke en gezondheidstoestandsafhankelijke utiliteiten.

**Tabel 4: Overzicht van de in het model gebruikte utiliteiten**

	PF	PD	Bron
Nivolumab plus ipilimumab	0,840 (SE: 0,003)	0,8 (SE: 0,006)	CheckMate 214 <sup>8</sup>
Sunitinib	0,804 (SE: 0,004)	0,8 (SE: 0,006)	CheckMate 214 <sup>8</sup>

De registratiehouder heeft de utiliteiten op basis van de CheckMate 214 studie vergeleken met de Nederlandse PERCEPTION database (Tabel 5). Hierbij zijn de



utiliteiten voor nivolumab plus ipilimumab geschat door de utiliteiten van sunitinib uit de PERCEPTION database te vermenigvuldigen met de verhouding tussen de nivolumab plus ipilimumab en sunitinib armen van de CheckMate 214 studie. Deze utiliteiten zijn opgenomen als scenarioanalyse.

De utiliteiten zoals gerapporteerd in de PERCEPTION database zijn aanzienlijk lager dan de CheckMate 214 utiliteiten. Volgens de registratiehouder is de robuustheid van de PERCEPTION database twijfelachtig gezien het lage aantal patiënten. Bovendien geeft de registratiehouder aan dat het onbekend is welk aandeel van de patiënten sunitinib kreeg in de eerste behandelingslijn en dat de ingezette vervolgbehandelingen in deze studie niet meer overeenkomen met de huidige behandelpraktijk.

**Tabel 5: Vergelijking Nederlandse utiliteiten**

	PF	PD	Bron
<b>Base-case</b>			
Nivolumab plus ipilimumab	0,840 (SE: 0,003)	0,8 (SE: 0,006)	CheckMate 214 <sup>8</sup>
Sunitinib	0,804 (SE: 0,004)	0,8 (SE: 0,006)	CheckMate 214 <sup>8</sup>
<b>Scenarioanalyse</b>			
Nivolumab plus ipilimumab	0,794	0,686	Aanname
Sunitinib	0,76 (SE: 0,019)	0,66 (SE: 0,039)	PERCEPTION <sup>7</sup>

In de base-case analyse worden geen disutiliteiten als gevolg van bijwerkingen toegepast. Dit is volgens de registratiehouder een conservatieve aanname omdat het veiligheidsprofiel van ipilimumab+nivolumab beter is dan dat van sunitinib (46% versus 63% graad 3-4 bijwerkingen). Gegevens hierover komen uit de CheckMate 214 trial.<sup>8</sup> Alleen de bijwerkingen die minimaal van graad 3 of 4 waren zijn meegenomen in een scenario-analyse (zie Tabel 6 voor een overzicht). De disutiliteiten zijn afgeleid van Swinburn et al., een studie over utiliteiten bij mRCC patiënten.<sup>18</sup>

**Tabel 6: Overzicht van de in het model gebruikte disutiliteiten en kosten**

Adverse event	Incidentie in CheckMate 214		Kosten	Referentie kosten	Disutiliteit <sup>A</sup>	Referentie disutiliteit	Gemiddelde duur in weken
	Nivolumab plus ipilimumab	Sunitinib					
<b>Vermoeidheid</b>	6,2%	10,1%	€769	Mickish et al. <sup>19</sup>	-0.204	Swinburn et al. <sup>18</sup>	10
<b>Orale mucositis</b>	0%	2,6%	€859	Mickish et al. <sup>19</sup>	-0.269	Swinburn et al. <sup>18</sup>	10
<b>Diarree</b>	4,6%	6,2%	€2.068	Mickish et al. <sup>19</sup>	-0.261	Swinburn et al. <sup>18</sup>	3
<b>Anemie</b>	3,7%	6,0%	€1.833	Bouwman et al. <sup>20</sup>	-0.119	Swinburn et al. <sup>18</sup>	10
<b>Hypertensie</b>	3,3%	17,6%	€1.027	Mickish et al. <sup>19</sup>	-0.153	Swinburn et al. <sup>18</sup>	10
<b>Anorexie</b>	1,8%	0,9%	€764	Mickish et al. <sup>19</sup>	-0.255	Gelijk aan misselijkheid (aanname)	10
<b>Hand voet syndroom</b>	0%	9,2%	€1.015	Mickish et al. <sup>19</sup>	-0.326	Swinburn et al. <sup>18</sup>	12
<b>Mucosale inflammatie</b>	0%	0%	€768	Mickish et al. <sup>19</sup>	-0.269	Swinburn et al. <sup>18</sup>	10
<b>Misselijkheid</b>	2,0%	1,5%	€1.446	Mickish et al. <sup>19</sup>	-0.255	Swinburn et al. <sup>18</sup>	10
<b>Dyspneu</b>	2,4%	2,3%	€539	Mickish et al. <sup>19</sup>	-0.232	Gemiddelde disutiliteiten	12

						Swinburn et al. <sup>18</sup>	
<b>Huiduitslag</b>	1,5%	0%	€302	Mickish et al. <sup>19</sup>	-0.232	Gemiddelde disutiliteiten Swinburn et al. <sup>18</sup>	12
<b>Hoesten</b>	0,2%	0,4%	€92	Kostenhandleiding (polikliniek bezoek) <sup>15</sup>	0	Assumptie	NA
<b>Pneumotitis</b>	1,1%	0%	€4.244	Rozenbaum et al. <sup>21</sup>	-0.232	Gemiddelde disutiliteiten Swinburn et al. <sup>18</sup>	1
<b>Perifeer oedeem</b>	0,5%	0,2%	€92	Kostenhandleiding (polikliniek bezoek) <sup>15</sup>	0	Assumptie	NA
<b>Pruritus</b>	0,5%	0%	€92	Kostenhandleiding (polikliniek bezoek) <sup>15</sup>	-0.232	Gemiddelde disutiliteiten Swinburn et al. <sup>18</sup>	12
<b>Hyperglycaemie</b>	4,0%	0,7%	€92	Kostenhandleiding (polikliniek bezoek) <sup>15</sup>	0	Assumptie	NA
<b>Epistaxis</b>	0%	0,6%	€92	Mickish et al. <sup>19</sup>	0	Assumptie	NA
<b>hypertriglyceridemie</b>	0%	0%	€92	Kostenhandleiding (polikliniek bezoek) <sup>15</sup>	0	Assumptie	NA
<b>&gt;ALT</b>	4,9%	2,1%	€333	Campone et al. <sup>22</sup>	0	Assumptie	NA
<b>&gt;AST</b>	3,5%	1,7%	€365	Campone et al. <sup>22</sup>	0	Assumptie	NA
<b>Neutropenie</b>	0,2%	6,2%	€1.307	Bouwmans et al. <sup>20</sup>	-0.232	Gemiddelde disutiliteiten Swinburn et al. <sup>18</sup>	10

NA, not applicable; AST, aspartate aminotransferase; ALT alanine aminotransferase.

<sup>A</sup> Alleen toegepast in scenario-analyse, niet in de base case analyse.

#### Conclusie kwaliteit van leven en utiliteiten:

- Het Zorginstituut kan zich vinden in de utiliteiten die zijn gebruikt.

### 2.8.3

#### *Kosten*

Uitgaande van het maatschappelijk perspectief kunnen er drie kostencategorieën worden onderscheiden, namelijk kosten binnen de gezondheidszorg, kosten voor patiënten en familie en kosten in andere sectoren.

De registratiehouder heeft kosten binnen de gezondheidszorg, de patiënt en familiekosten en productiviteitskosten verwerkt in het model. Indirecte medische kosten ten gevolge van gewonnen levensjaren zijn niet meegenomen in de base-case analyse, maar wel in een scenario-analyse. De kosten zijn uitgedrukt in euro's en gecorrigeerd voor inflatie voor het jaar 2018.

#### Kosten binnen de gezondheidszorg

De kosten binnen de gezondheidszorg zijn alle kosten die rechtstreeks verband houden met de preventie, diagnostiek, therapie, revalidatie en verzorging van de ziekte of behandeling.

De gezondheidszorgkosten die in het model zijn opgenomen bestaan uit geneesmiddelenkosten, toedieningskosten, kosten van vervolgbehandelingen, en

kosten die gerelateerd zijn aan het monitoren van de ziekte (gekoppeld aan gezondheidstoestand). Bovendien zijn er kosten rondom het levenseinde en kosten van bijwerkingen meegenomen.

In de base-case analyse zijn de geneesmiddelenkosten van nivolumab, ipilimumab, sunitinib en vervolgbehandelingen gebaseerd op lijstprijzen volgende de Z-index december 2018 taxe (Tabel 7). Sinds maart 2016 wordt nivolumab vergoed na vertrouwelijke prijsonderhandelingen. Zoals eerder genoemd zijn de daadwerkelijke kosten van nivolumab onbekend en daarom niet verwerkt in het farmaco-economische model en rapport.

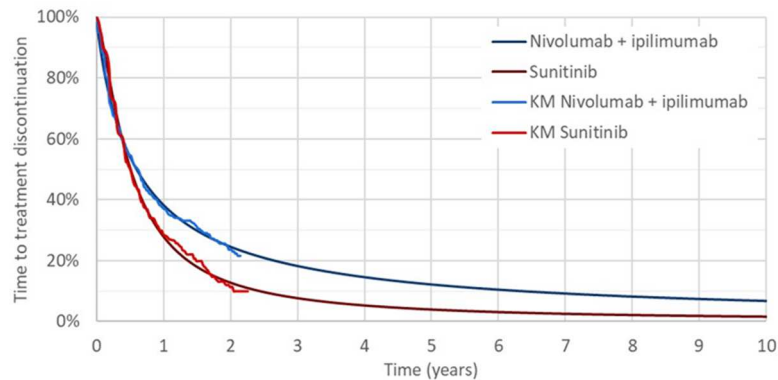
**Tabel 7: Overzicht geneesmiddelenkosten**

<b>Geneesmiddel</b>	<b>Prijs per verpakking</b>	<b>Bron</b>
Nivolumab (10 mg/ml, 4 ml)	€405,03	Z-INDEX December 2018
Nivolumab (10 mg/ml, 10 ml)	€1.012,56	Z-INDEX December 2018
Nivolumab (10 mg/ml, 24 ml)	€2.430,15	Z-INDEX December 2018
Ipilimumab (5 mg/ml, 10 ml)	€4.250,00	Z-INDEX December 2018
Ipilimumab (5 mg/ml, 40 ml)	€17.000,00	Z-INDEX December 2018
Sunitinib (12,5 mg, 28 stuks)	€1.175,36	Z-INDEX December 2018
Sunitinib (25 mg, 28 stuks)	€2.328,65	Z-INDEX December 2018
Sunitinib (50 mg, 28 stuks)	€4.614,75	Z-INDEX December 2018
Pazopanib (200 mg, 30 stuks)	€782,10	Z-INDEX December 2018
Pazopanib (400 mg, 30 stuks)	€1.553,04	Z-INDEX December 2018
Cabozantinib (60 mg, 30 stuks)	€6.399,99	Z-INDEX December 2018
Cabozantinib (20 mg, 30 stuks)	€6.399,99	Z-INDEX December 2018
Cabozantinib (40 mg, 30 stuks)	€6.399,99	Z-INDEX December 2018
Sorafenib (200 mg, 112 stuks)	€3.640,93	Z-INDEX December 2018
Everolimus (2,5 mg, 30 stuks)	€1.370,85	Z-INDEX December 2018
Everolimus (5 mg, 30 stuks)	€2.610,60	Z-INDEX December 2018
Everolimus (10 mg, 30 stuks)	€3.556,65	Z-INDEX December 2018

Fase 1 van de nivolumab plus ipilimumab behandeling bestaat uit vier doseringen nivolumab (3 mg/kg lichaamsgewicht) samen met vier doseringen ipilimumab (1 mg/kg lichaamsgewicht) (figuur 1). Voor fase 2 monotherapie nivolumab bestaan twee doseringsschema's, 480 mg iedere vier weken (6 weken na de laatste dosering fase 1) of 240 mg iedere twee weken (3 weken na de laatste in dosering fase 1). In de base-case zal worden uitgegaan van 480 mg iedere vier weken, omdat deze optie naar verwachting vaker toegepast zal worden omdat dit minder belastend is voor de patiënt en voor het ziekenhuisbudget. De andere doseringsvorm in fase 2 is meegenomen als scenarioanalyse. Sunitinib wordt toegediend in cycli van 6 weken waarin gedurende de eerste vier weken sunitinib dagelijks wordt toegediend (oraal, 50 mg) gevolgd door twee weken rust.

De behandelduur van nivolumab plus ipilimumab en sunitinib is geschat op basis van de time to treatment discontinuation (TTD) curve uit de CheckMate 214 studie.<sup>3</sup> Om een realistische schatting te maken is de TTD geëxtrapoleerd. De statistische fit van zowel parametrische als spline-based modellen werden getest, en de log-logistische extrapolatie liet de beste statistische fit zien voor beide behandelarmen. De log-logistische extrapolaties zijn daarom toegepast op de TTD in het model (figuur 7). Voor beide behandelarmen is een maximale behandelduur van 2 jaar aangenomen. Dit is volgens de registratiehouder gebaseerd op expert opinion. Het weglaten van deze maximale behandelduur is onderzocht in de scenarioanalyses, met een behandelduur van 5 jaar en 10. Het Zorginstituut verwacht dat

doorbehandelen tot ziekteprogressie optreedt een realistisch scenario is in de klinische praktijk. Klinische experts geven echter aan te verwachten dat de behandelduur met nivolumab maximaal 2 jaar zal bedragen. De registratiehouder benadrukt verder ook dat alleen ipilimumab door de minister in de 'sluis' is geplaatst, want voor nivolumab is al een financieel arrangement overeen gekomen. Ipilimumab wordt volgens de SmPC maximaal 4 keer toegediend, dus hierbij speelt de discussie over langetermijn behandeling niet.



**Figuur 7: Geobserveerde TTD met log-logistische extrapolaties**

Bij de gewichtsafhankelijke doseringen is uitgegaan van de gewichtsverdeling van de patiënten uit de CheckMate214 studie (Tabel 8).

**Tabel 8: Gewichtsverdeling Nederlandse populatie**

Gewicht (kg)	Middelpunt	Frequentie bij vrouwen (%)	Frequentie bij mannen (%)
0-50	25	5%	5%
50-75	62,5	32%	32%
75-100	87,5	46%	46%
100-125	112,5	16%	16%
125-150	137,5	1%	1%
150-175	162,5	0%	0%

Omdat nivolumab en ipilimumab worden toegediend via een infuus gaat de behandeling gepaard met toedieningskosten. De toedieningskosten van nivolumab en ipilimumab in het model bedragen €280 per infusie.<sup>23</sup>

Er zijn vier scenarioanalyses uitgevoerd om het effect van prijsreducties van nivolumab en ipilimumab te onderzoeken. In 2015 is door ZIN een prijsdaling van 43% voor nivolumab geadviseerd. Omdat de huidige lijstprijs al 31,6% lager ligt, wordt een scenarioanalyse met een aanvullende prijsdaling van 11,4% voor nivolumab uitgevoerd. Bovendien zijn scenario's gepresenteerd met respectievelijk 5, 10, en 20% voor ipilimumab.

In het model zijn de kosten van vervolgbehandelingen meegenomen van patiënten die gestopt zijn met nivolumab plus ipilimumab of sunitinib als eerstelijnsbehandeling. De proporties patiënten die een vervolgbehandeling krijgen en de verdeling van de typen vervolgbehandelingen zijn gebaseerd op de CheckMate 214 studie (Tabel 9). In totaal kreeg 66% van de patiënten in de nivolumab plus ipilimumab arm een vervolgbehandeling en 78% van de patiënten in de sunitinib arm.<sup>8</sup> In de CheckMate 214 studie kreeg een deel van de patiënten axitinib als vervolgbehandeling. De commissie BOM heeft een negatief advies gegeven voor het

gebruik van axitinib als tweedelijnsbehandeling, waardoor het onwaarschijnlijk is dat axitinib als vervolgbehandeling zal worden ingezet in Nederland. Om deze reden heeft de registratiehouder het percentage axitinib gebruikers proportioneel verdeeld over andere TKIs in Nederland, namelijk pazopanib, sunitinib, sorafenib en cabozantinib.

Omdat er in de CheckMate 214 studie geen gegevens bekend zijn over de behandelduur van de vervolgbehandelingen is de gemiddelde behandelduur geschat op basis van voorgaande NICE beoordelingen (Tabel 9). De registratiehouder geeft aan dat Nederlandse klinisch experts bevestigd hebben dat de behandelduur van de vervolgbehandelingen op basis van de NICE beoordelingen representatief is voor de Nederlandse praktijk. In het model worden de kosten van de vervolgbehandeling(en) berekend als eenmalige kosten.

**Tabel 9: Vervolgbehandelingen**

	<b>Nivolumab plus ipilimumab (66%)</b>	<b>Sunitinib (78%)</b>	<b>Behandelduur (weken)</b>	<b>Bron behandelduur</b>
Nivolumab	8%	51%	53,2	NICE <sup>24</sup>
Sorafenib	6%	4%	37,6	NICE, aaname zelfde als axitinib <sup>24</sup>
Cabozantinib	20%	20%	36,1	NICE <sup>25</sup>
Everolimus	14%	18%	34,9	NICE <sup>24</sup>
Pazopanib	43%	17%	37,6	NICE, aaname zelfde als axitinib <sup>24</sup>
Sunitinib	66%	31%	37,6	NICE, aaname zelfde als axitinib <sup>24</sup>

Voor de patiënten die zich in de PF en PD gezondheidstoestanden bevinden worden monitoringskosten gerekend (Tabel 10). De input voor het zorggebruik en volumes zijn gebaseerd op de studie van De Groot et al. (PERCEPTION database), een registratiestudie over real-world data van eerste- en tweedelijnsbehandeling van Nederlandse mRCC patiënten.<sup>23</sup> Deze studie is opgezet vanuit het gezondheidszorgperspectief en bevat gegevens over het maandelijkse zorggebruik per behandeling (eerstelijns sunitinib en temsirolimus en tweedelijns sorafenib en everolimus). Bovendien zijn er in deze studie kosten rondom het levenseinde berekend. In De Groot et al. zijn de kosten gebaseerd op de Nederlandse kostenhandleiding voor de gezondheidszorg.<sup>15</sup> De registratiehouder is bij het berekenen van de monitoringskosten uitgegaan van de volgende aannames:

- Het zorggebruik in de PF toestand is afgeleid van het zorggebruik van patiënten die sunitinib hebben gekregen als eerstelijns behandeling in de PERCEPTION database. Dit zorggebruik is eveneens toegepast op de nivolumab en ipilimumab behandelarm. Kosten voor de dagbehandeling en infusies die gepaard gaan met het toedienen van nivolumab en ipilimumab zijn apart berekend en niet opgenomen in Tabel 9.
- Voor de PD toestand is uitgegaan van een gewogen gemiddelde van zorggebruik van patiënten die wel en niet een vervolghandelingen krijgen. Het zorggebruik van patiënten die wel een vervolgbehandeling krijgen is gebaseerd op het gemiddelde zorggebruik van patiënten die sorafenib en everolimus kregen als tweedelijnsbehandeling in de PERCEPTION database, en het zorggebruik van patiënten die geen vervolgbehandeling kregen op het zorggebruik van patiënten die geen targeted therapy kregen in de PERCEPTION database.

- De kosten rondom het zorggebruik bij het levenseinde zijn berekend in de model cyclus waarin patiënten overlijden. Dit zorggebruik is gebaseerd op de laatste levensmaand van de patiënten in de PERCEPTION database.

**Tabel 10: Monitoringskosten en zorggebruik per gezondheidstoestand**

Zorggebruik	Kosten per eenheid	PF toestand	PD toestand, behandeling	PD toestand, geen behandeling	Terminale zorg
<b>Ziekenhuisbezoeken</b>					
Opname	€539	2.48	1.98	4.69	16.9
IC opname	€2.440	0.00	0.00	0.09	1.1
Polikliniek bezoek	€96	1.75	1.72	1.29	1.7
Dagbehandeling	€280	0.18	0.28	0.09	0.1
Spoedeisende hulp	€169	0.09	0.15	0.18	0.7
<b>Monitoring</b>					
Labonderzoek	€5	3.86	3.18	1.00	26.7
<b>Radiologisch onderzoek</b>					
Röntgen	€54	0.55	0.62	0.74	3.8
CT-scan	€192	0.46	0.42	0.46	1.5
MRI	€286	0.09	0.00	0.09	0.2
Echo	€89	0.18	0.09	0.18	0.8
PET-CT	€1.182	0.00	0.00	0.00	0.0
Scintigrafie, skelet	€248	0.00	0.00	0.09	0.1
Scintigrafie, hart	€19	0.00	0.00	0.00	0.1
ECG	€16	0.09	0.05	0.00	0.2

Zoals eerder besproken zijn er bijwerkingen die gepaard gaan met de behandeling. Aan deze bijwerkingen worden kosten verbonden, welke gerapporteerd zijn in Tabel 6.

#### Patiënt en familiekosten

Patiënt en familiekosten zijn kosten die optreden buiten de formele gezondheidszorg maar die de patiënt en de familie zelf maken en die een directe relatie hebben met de ziekte of behandeling. De registratiehouder heeft reiskosten en mantelzorgkosten berekend.

Reiskosten zijn berekend voor de toediening van nivolumab en ipilimumab, ziekenhuisbezoeken/opnames en dagbehandelingen. In overeenstemming met de Nederlandse kostenhandleiding wordt de reisafstand tot het ziekenhuis geschat op 7 km en wordt er €17,22 berekend per reis.

Voor de mantelzorgkosten wordt onderscheid gemaakt in gezondheidstoestand en behandelarm (Tabel 11). Voor de nivolumab en ipilimumab behandelarm wordt hetzelfde aantal uren berekend als bij de pakketadviezen van nivolumab en pembrolizumab voor longkanker. In de PF toestand wordt uitgegaan van 6 mantelzorguren per week en 10 uren voor de PD toestand. Hetzelfde aantal uren mantelzorg wordt gerekend voor de vergelijkende behandeling, in dit geval sunitinib

in de PD toestand.

**Tabel 11: Overzicht mantelzorgkosten**

	Uren per week, nivolumab plus ipilimumab	Uren per week, sunitinib	Mantelzorgkosten per uur	Mantelzorgkosten per week	Referentie
PF	6	8	€14,23	€86 (6 uur) €114 (8 uur)	ZIN pakket advies nivolumab en pembrolizumab, kostenhandleiding <sup>15</sup>
PD	10	10	€14,23	€142 (6 uur) €171 (8 uur)	ZIN pakket advies nivolumab en pembrolizumab, kostenhandleiding <sup>15</sup>

Kosten in andere sectoren

Kosten in andere sectoren hebben betrekking op kosten buiten de gezondheidszorg. Dit zijn met name productiviteitskosten door het verlies van productiviteit door ziekte.

In de base-case analyse zijn productiviteitskosten meegenomen. Daarbij wordt uitgegaan van de patiëntkarakteristieken van de CheckMate 214 populatie. Er is aangenomen dat 25% van de patiënten in de PF toestand fulltime werkt en 10% van de patiënten in de PD toestand. Er is uitgegaan van de frictiekosten methode. De frictieperiode bedraagt 14,5 weken. De invloed van de productiviteitskosten wordt onderzocht in gevoeligheidsanalyses.

In een scenario analyse zijn de indirecte medische kosten door gewonnen levensjaren opgenomen in het model. Hiervoor is gebruikt gemaakt van de Practical Application to Include Disease costs (PAID) tool.<sup>26</sup>

Conclusie kosten:

Zorginstituut Nederland kan zich vinden in de kosten die zijn gebruikt als input voor het FE-model.

2.8.4

Modelaannames

In Tabel 12 worden de aannames weergegeven zoals gerapporteerd door de registratiehouder.

**Tabel 12: Modelaannames**

Model input	Aanname
Survival extrapolatie	OS: afhankelijk log-normaal model PFS: afhankelijk 2-knots hazard spline model TTD: onafhankelijk log-logistisch model
Behandelduur	Behandelduur op basis van TTD met een maximale behandelduur van 2 jaar, voor zowel nivolumab plus ipilimumab als sunitinib
Monitoringskosten	Kosten behorend bij de PF en PD toestanden zijn constant en gelijk voor beide behandelarmen
Productiviteitskosten	Meegenomen in de scenarioanalyse, waarbij is aangenomen dat 25% van de patiënten in de PF toestand en 10% van de patiënten

	in de PD toestand nog werken
Utiliteiten	De utiliteiten zijn afhankelijk van de behandeling en gezondheidstoestand
Therapietrouw	Volledige therapietrouw (100%), in overeenstemming met de CheckMate 214 studie
Kosten van bijwerkingen	De kosten van de bijwerkingen zijn meegenomen als eenmalige kosten in de eerste modelcyclus
Vervolgbehandelingen	Het percentage patiënten dat per behandelarm een vervolgbehandeling krijgt is gebaseerd op de CheckMate 214 studie
OS	De mortaliteit van de algemene bevolking wordt toegepast indien de extrapolatie van de OS lager is dan die van de algemene bevolking

## 2.9 Validatie

### 2.9.1 *Validatie van het conceptuele model*

De registratiehouder rapporteert dat het conceptuele model is bediscussieerd tijdens een expert meeting met acht gezondheidseconomen uit verschillende Europese landen in januari 2018. Het verslag is opgenomen in het dossier. Bij de meeting waren echter geen Nederlandse experts aanwezig. Enkele aannames in het model zijn (klinisch) gevalideerd voor de Nederlandse situatie.

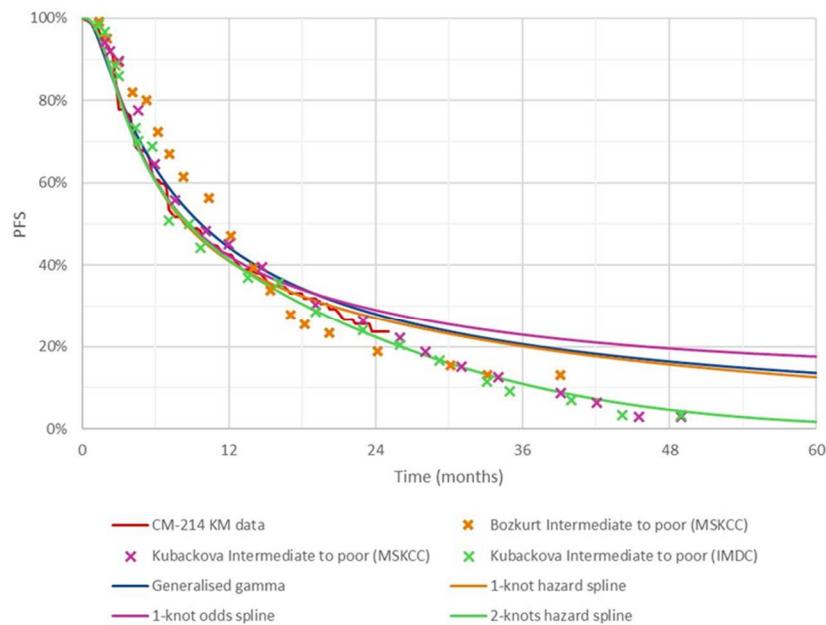
### 2.9.2 *Validatie van de input data*

De input data waarop extrapolatie is toegepast (PFS, OS, TTD) zijn statistisch getoetst, zie paragraaf 2.8.1. De proportional hazard assumptie is getoetst en de statistische fit is berekend door middel van de AIC/BIC. Bovendien zijn alternatieve curves getest in de scenarioanalyses. Ook zijn extra analyses uitgevoerd om te bekijken wat de invloed op de ICER zou zijn als de proportional hazards aanname geschonden zou worden (zie paragraaf 2.8.1).

De registratiehouder heeft de PFS extrapolatie voor de sunitinib behandelarm vergeleken met twee relevante studies met Turkse en Tsjechische mRCC patiënten.<sup>27, 28</sup> Er werden geen relevante Nederlandse studies geïdentificeerd. De data uit deze studies zijn gekalibreerd om de verhoudingen tussen risicoprofielen te vergelijken (figuur 8).

Hoewel het 1-knot hazard spline model de beste statistische fit liet zien bleek uit de vergelijking met de twee andere studies dat het 2-knots hazard spline model, het model met de op één na beste statistische fit, betere overeenkomsten liet zien met de studies. Er is daarom gekozen voor het 2-knots hazard spline model. De registratiehouder geeft aan dat er geen geschikte studies waren gevonden om de OS en TTD mee te vergelijken. Klinisch experts hebben aangegeven te verwachten dat na 5 jaar circa 35%-50% van de nivolumab+ipilimumab patiënten nog in leven is, na 10 jaar ongeveer 20%-30%. Deze gegevens zijn meegenomen om de survival extrapolaties te beoordelen op geschiktheid.





**Figuur 8: Externe validatie PFS extrapolatie**

### 2.9.3 Technische validatie

De registratiehouder geeft aan dat het model technisch gevalideerd is door twee gezondheidseconomen van een externe partij die niet bij de ontwikkeling van het model betrokken waren. Het model is getest op logica en correctheid van de formules. Bovendien zijn extreme waarden getest, en dit leverde geen onverwachte uitkomsten op.

### 2.9.4 Output validatie

Het aangeleverde dossier bevat geen informatie over validatie van de output van het model door (klinisch) experts.

## 2.10 Sensitiviteit en scenarioanalyses

In een gevoeligheidsanalyse wordt nagegaan wat de impact is van de variabelen op de resultaten en wordt de robuustheid van de resultaten vastgesteld. In geval van een modelstudie waaraan aannames ten grondslag liggen is per definitie sprake van onzekerheid en is het uitvoeren van gevoeligheidsanalyses een vereiste.

### 2.10.1 Univariate gevoeligheidsanalyses

In de univariate gevoeligheidsanalyses zijn de model parameters gevarieerd op basis van het 95% betrouwbaarheidsinterval. Als het betrouwbaarheidsinterval niet bekend is dan werd 20% van de gemiddelde waarde gekozen als standaardfout. De extrapolaties van de PFS, OS, en TTD die zijn gekozen voor de base-case zijn gevarieerd binnen het 95% betrouwbaarheidsinterval.

In bijlage 1 zijn alle parameters opgenomen die zijn onderzocht in de univariate gevoeligheidsanalyses.

### 2.10.2 Probabilistische gevoeligheidsanalyses (PSA)

Bijlage 1 geeft de parameters weer die opgenomen zijn in de probabilistische gevoeligheidsanalyse.

### 2.10.3 Scenarioanalyses

De volgende scenarioanalyses zijn uitgevoerd door de registratiehouder:

- 1 Alternatieve OS extrapolatie: dependent 1-knot normal spline
- 2 Alternatieve OS extrapolatie: dependent log-normaal
- 3 Alternatieve OS extrapolatie: dependent log-logistic
- 4 Alternatieve OS extrapolatie: dependent generalised gamma
- 5 Alternatieve OS extrapolatie: dependent Spline 1-knot odds
- 6 Alternatieve OS extrapolatie: dependent 2-knot normal spline
- 7 Alternatieve OS extrapolatie: dependent spline 2-knot odds
- 8 Alternatieve OS extrapolatie: independent 1-knot normal spline
- 9 Alternatieve OS extrapolatie: independent log-normaal
- 10 Alternatieve OS extrapolatie: independent log-logistic
- 11 Alternatieve OS extrapolatie: independent generalised gamma
- 12 Alternatieve OS extrapolatie: independent Spline 1-knot odds
- 13 Alternatieve OS extrapolatie: independent 2-knot normal spline
- 14 Alternatieve OS extrapolatie: independent spline 2-knot odds
- 15 Alternatieve PFS extrapolatie: dependent generalized gamma
- 16 Alternatieve PFS extrapolatie: independent 1-knot hazard spline
- 17 Alternatieve PFS extrapolatie: independent generalized gamma
- 18 Alternatieve TTD extrapolatie: independent 2-knots normal spline
- 19 Tijdshorizon 20 jaar
- 20 Tijdshorizon 10 jaar
- 21 Kosten nivolumab 11,38% lager
- 22 Kosten ipilimumab 5% lager
- 23 Kosten ipilimumab 10% lager
- 24 Kosten ipilimumab 20% lager
- 25 Kosten van bijwerkingen wel meegenomen
- 26 Maximale behandelduur 41 maanden
- 27 Behandelduur volgens TTD zonder maximale behandelduur
- 28 Behandelduur gebaseerd op PFS met maximale behandelduur van 2 jaar
- 29 PERCEPTION als uitgangspopulatie,
- 30 Alternatieve dosering van fase 2 nivolumab (240 mg iedere 2 weken)
- 31 Nivolumab in fase 2 is afhankelijk van gewicht (3mg/kg)
- 32 Vial sharing toegestaan
- 33 Behandelingsspecifieke utiliteiten voor PF toestand en geaggregeerde utiliteiten voor PD toestand
- 34 Utiliteiten op basis van de PERCEPTION database
- 35 Utiliteiten gebaseerd op TTD en niet PFS
- 36 Analyse vanuit gezondheidszorgperspectief
- 37 Indirecte medische kosten meegenomen
- 38 Alternatieve verdiscontering voor kosten (0% en 5%)
- 39 Alternatieve verdiscontering voor effecten (0% en 5%)

Conclusie gevoeligheid en scenario analyses:

Zorginstituut Nederland kan zich vinden in de gevoeligheids- en scenario analyses zoals die door de registratiehouder zijn uitgevoerd.

## 2.11 Literatuurstudie

De registratiehouder heeft een literatuuronderzoek uitgevoerd in klinische en gezondheidseconomische databases in het voorjaar van 2017. Bovendien is bij de beoordeling gebruik gemaakt van de 1B-tekst van het registratiedossier, de EPAR, van onderzoeken die gepubliceerd zijn in peer reviewed tijdschriften.

In tabel 13 zijn de belangrijkste karakteristieken weergegeven van de studie die is uitgevoerd om bewijs te leveren voor de vergoedingsaanvraag.

**Tabel 13: Klinische studie die is betrokken bij de beoordeling**

1 <sup>e</sup> auteur en jaar van publicatie	onderzoeks-opzet (level of evidence)	patiënten		interventie en controle	follow-upduur	belangrijkste uitkomstmaten
		aantal	kenmerken			
CheckMate 214, Motzer et al., 2018 <sup>8</sup>	RCT, fase III, open-label, intention-to-treat (ITT)	<p><i>Nivolumab+ipilimumab:</i> n=550, waarvan 425 intermediate/poor risk (77%)<sup>A</sup></p> <p><i>Sunitinib:</i> n=546, waarvan 422 intermediate/poor risk (77%)<sup>A</sup></p>	Volwassenen van 18 jaar en ouder met heldercellige mRCC	<p><i>Interventie:</i> nivolumab 3 mg per kg lichaamsgewicht en ipilimumab 1 mg per kg lichaamsgewicht vier doseringen per 3 weken (inductiefase) en nivolumab 3 mg per kg per 2 weken (onderhoudsfase), intraveneus. Maximale behandeling 2 jaar.</p> <p><i>Controle:</i> sunitinib 50 mg per dag (oraal) gedurende vier weken van elke 6 weken durende cyclus.</p>	25,2 maanden (mediaan)	<p><i>Primair:</i> co-primaire eindpunten respons rate<sup>B</sup>, PFS, OS bij intermediate/poor risk patiënten.</p> <p><i>Secundair:</i> respons rate, PFS, OS, en adverse events incidentie bij de ITT populatie.</p>

<sup>A</sup> Risico's gebaseerd op de indeling van het IMDC, uitgelegd in paragraaf 2.1.

<sup>B</sup> Complete of gedeeltelijke respons op basis van RECIST 1.1 criteria, onafhankelijk beoordeeld.<sup>14</sup>



### 3 Resultaten Farmaco-economische evaluatie

#### 3.1 Ziektelast

Met behulp van de 'iMTA Disease Burden Calculator' is een berekening gemaakt van de ziektelast (Tabel 14) voor de huidige patiëntengroep.<sup>29</sup> De ziektelast is berekend met de proportional shortfall methode. Omdat de ziektelast tussen de 0,71 en 1 ligt, acht het Zorginstituut een referentiewaarde van €80.000 per QALY relevant bij deze aandoening.

**Tabel 14: Berekening ziektelast van mRCC bij volwassenen.**

Resterende QALYs met standaard behandeling	3,76
QALYs zonder ziekte (gecorrigeerd voor leeftijd en geslacht)	15,55
Absoluut QALY verlies (fair innings)	11,79
<b>Proportional shortfall</b>	<b>0,76</b>

#### 3.2 Incrementele en totale effecten

Behandeling met nivolumab plus ipilimumab resulteert in een winst in kwaliteit van leven ten opzichte van sunitinib (zie tabel 15).

**Tabel 15: Incrementele effecten van behandeling met nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib, discontering 1,5%**

	<b>nivolumab plus ipilimumab</b>	<b>sunitinib</b>	<b>incrementeel</b>
Gewonnen levensjaren (LYG)	6,21	4,69	1,52
QALYs	5,08	3,76	1,32

#### 3.3 Incrementele en totale kosten

De behandeling met nivolumab plus ipilimumab resulteert in €79.532 extra kosten (verdisconteerd). Zie tabel 16 voor een overzicht van de totale en incrementele kosten.

**Tabel 16: Totale en incrementele kosten van toevoeging van inzet van nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib, discontering 4%**

	<b>Nivolumab plus ipilimumab (% van total)</b>	<b>Sunitinib (% van totaal)</b>	<b>Incrementeel</b>
Geneesmiddelenkosten	€82.082 (26)	€30.409 (13)	€51.673
Toedieningskosten	€3.661 (1)	-	€3.661
Kosten vervolgbehandeling	€36.807 (11)	€54.422 (21)	-€17.615
Kosten terminale fase	€10.318 (3)	€10.997 (5)	-€679
Kosten bijwerkingen	€394 (0,1)	€767 (0,3)	-€373
Kosten PF toestand (inclusief mantelzorg+ productiviteitskosten)	€72.607 (21)	€59.872 (23)	€12.735

Kosten PD toestand (inclusief mantelzorg+ productiviteitskosten)	€120.771 (37)	€90.641 (38)	€30.130
<b>Totale kosten</b>	<b>€326.639</b>	<b>€247.107</b>	<b>€79.532</b>

### 3.4

#### Incrementele kosteneffectiviteitsratio's

De registratiehouder rapporteert de volgende incrementele kosteneffectiviteitsratio's (ICERs): €52.028 per LYG en €55.153 per QALY ten opzichte van sunitinib (zie tabel 17).

**Tabel 17: Incrementele kosteneffectiviteit van nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib**

Incrementele kosten per gewonnen levensjaar (LYG)	€52.349 per LYG
Incrementele kosten per voor kwaliteit van leven gecorrigeerd levensjaar (QALY)	€60.397 per QALY

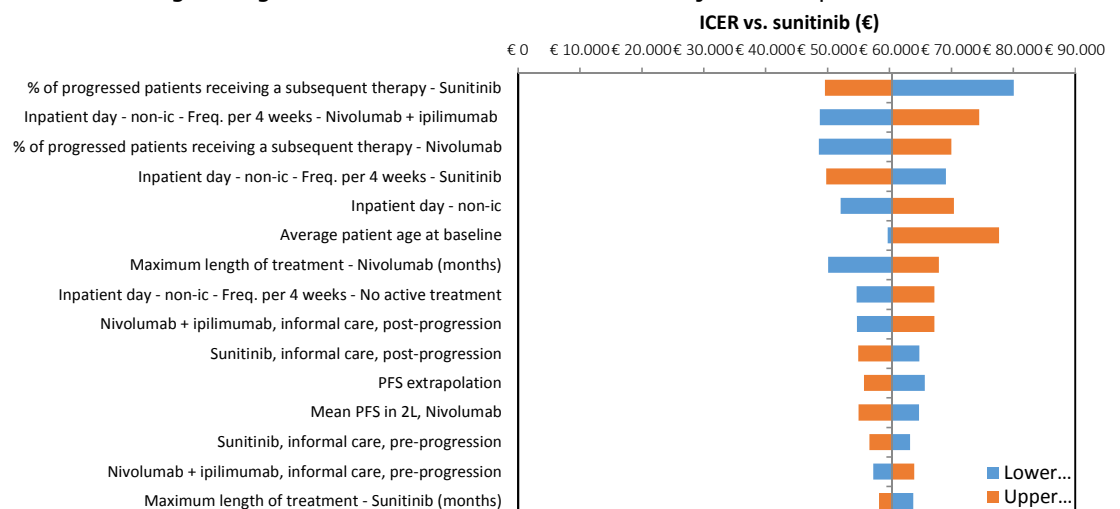
### 3.5

#### Gevoeligheidsanalyses

##### 3.5.1

##### Univariate gevoeligheidsanalyses

Bijlage 2 geeft de resultaten van de univariate gevoeligheidsanalyse weer zoals gerapporteerd door de registratiehouder. Figuur 9 weergeeft het tornadodiagram waarin de parameters met de meeste invloed op de ICER zijn opgenomen. Een parameter die veel invloed heeft op de hoogte van de ICER is het percentage patiënten dat vervolgbehandelingen krijgt bij het optreden van ziekteprogressie zowel in de sunitinib als in de nivolumab plus ipilimumab behandelarm. Ook de variatie in het aantal ziekenhuisopnames in beide behandelarmen heeft invloed. Het model is ook gevoelig voor variatie van de baseline leeftijd van de patiënt.

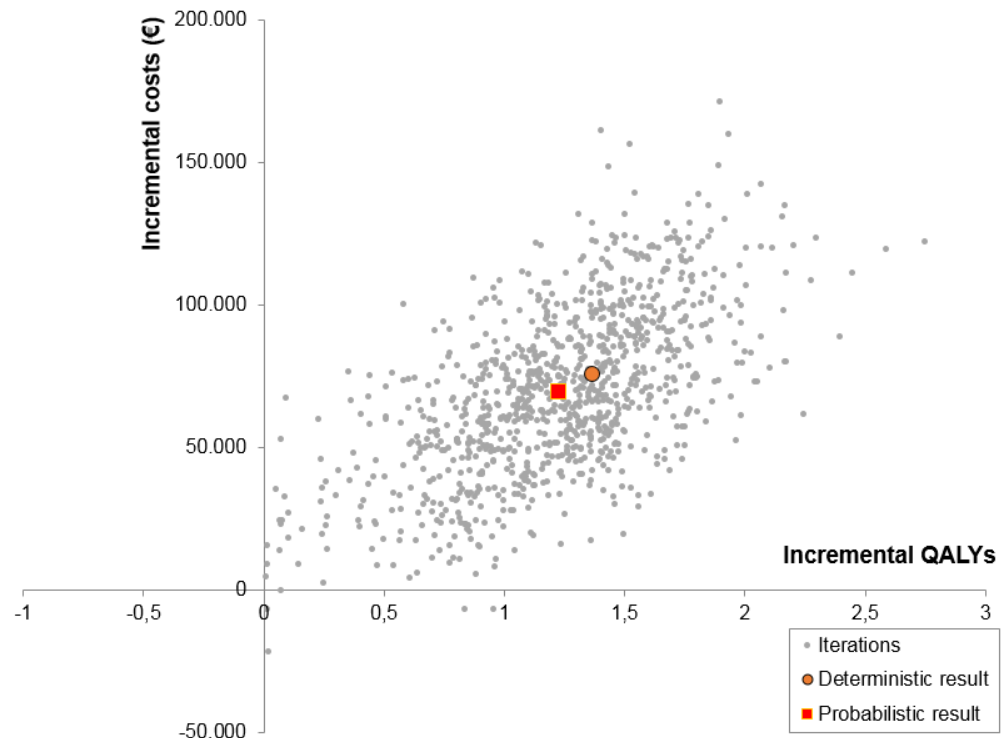


**Figuur 9: Tornado diagram van de univariate gevoeligheidsanalyse, zoals gerapporteerd door de registratiehouder.**

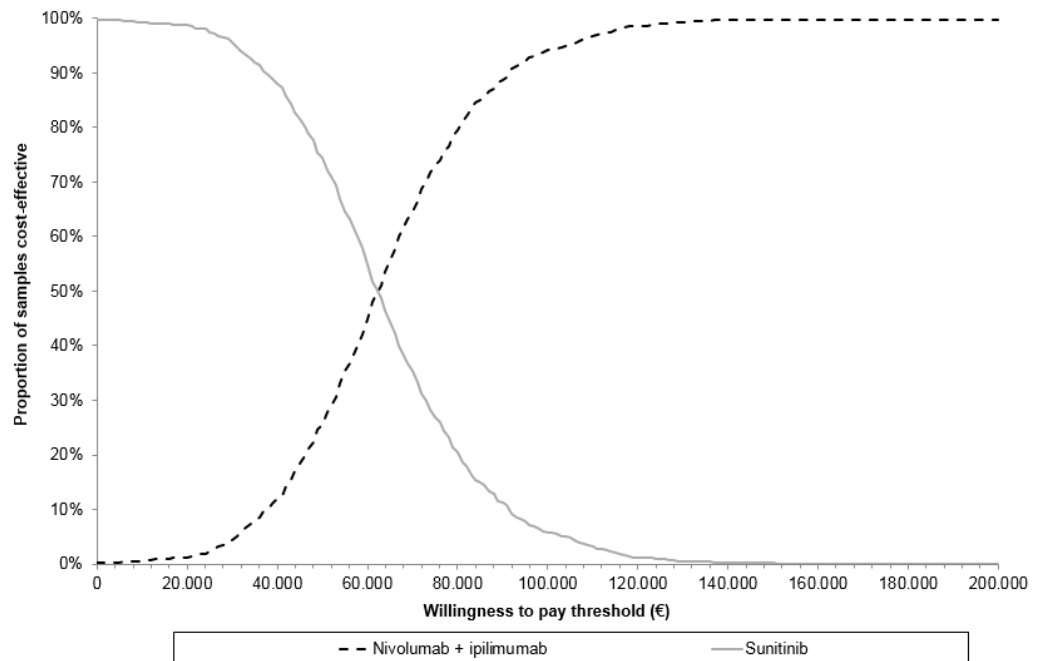
##### 3.5.2

##### Probabilistische gevoeligheidsanalyses (PSA)

Figuur 10 en 11 geven de resultaten van de PSA ten opzichte van sunitinib weer. Bij een referentiewaarde van €80.000 per QALY is de kans dat nivolumab plus ipilimumab kosteneffectief is ongeveer 80%.



**Figuur 10: Incrementele kosten en effecten van nivolumab plus ipilimumab ten opzichte van sunitinib: PSA met 1.000 simulaties.**



**Figuur 11: "Cost effectiveness acceptability curve" (CEAC) van de vergelijking tussen nivolumab plus ipilimumab en sunitinib (gebaseerd op PSA met 1.000 simulaties).**

### 3.5.3

#### Scenarioanalyses

In Tabel 18 staat een overzicht van de belangrijkste resultaten van de scenarioanalyses zoals gerapporteerd door de registratiehouder.

**Tabel 18: Resultaten van de scenarioanalyses**

<b>Scenario</b>	<b>ICER (€/LYG)</b>	<b>ICER (€/QALY)</b>
Base-case	€52.349	€60.397
Alternatieve OS extrapolatie: dependent log-logistisch	-	€61.337
Alternatieve OS extrapolatie: dependent generalized gamma	-	€60.467
Alternatieve OS extrapolatie: dependent spline 1 knot odds	-	€58.925
Alternatieve OS extrapolatie: dependent spline 1 knot normal	-	€59.970
Alternatieve OS extrapolatie: dependent spline 2 knot odds	-	€59.973
Alternatieve OS extrapolatie: dependent spline 2 knot normal	-	€60.300
Alternatieve OS extrapolatie: dependent gamma	-	€63.369
Alternatieve OS extrapolatie: dependent exponential	-	€63.043
Alternatieve OS extrapolatie: dependent weibull	-	€63.432
Alternatieve OS extrapolatie: dependent gompertz	-	€63.730
Alternatieve OS extrapolatie: dependent spline 1 knot hazard	-	€60.280
Alternatieve OS extrapolatie: dependent spline 2 knot hazard	-	€61.567
Alternatieve OS extrapolatie: independent log-normal	-	€54.002
Alternatieve OS extrapolatie: independent log-logistic	-	€56.843
Alternatieve OS extrapolatie: independent generalized gamma	-	€57.663
Alternatieve OS extrapolatie: independent spline 1 knot odds	-	€56.639
Alternatieve OS extrapolatie: independent spline 1 knot normal	-	€56.802
Alternatieve OS extrapolatie: independent spline 2 knot odds	-	€63.284
Alternatieve OS extrapolatie: independent spline 2 knot normal	-	€56.465
Alternatieve OS extrapolatie: independent gamma	-	€59.856
Alternatieve OS extrapolatie: independent exponential	-	€63.043
Alternatieve OS extrapolatie: independent weibull	-	€59.839
Alternatieve OS extrapolatie: independent gompertz	-	€64.321
Alternatieve OS extrapolatie: independent spline 1 knot hazard	-	€61.965
Alternatieve OS extrapolatie: independent spline 2 knot hazard	-	€75.916
Duur behandeling 5 jaar	€67.118	€77.436
Duur behandeling 10 jaar	€79.546	€91.775
Kosten nivolumab 11,38% lager	€50.166	€57.879
Kosten ipilimumab 5% lager	€51.322	€59.212
Kosten ipilimumab 10% lager	€50.295	€58.027
Kosten ipilimumab 20% lager	€48.241	€55.658
Behandelduur volgens TTD zonder maximale behandelduur	€94.987	€109.590
Indirecte medische kosten meegenomen	€57.881	€66.780
Alternatieve verdiscontering voor kosten (0%)	€68.392	€78.907



Alternatieve verdiscontering voor kosten (5%)	€49.663	€57.298
Alternatieve verdiscontering voor effecten (0%)	€44.537	€51.694
Alternatieve verdiscontering voor effecten (5%)	€72.384	€82.360



## 4 Discussie en Conclusies

Zorginstituut Nederland concludeert na advisering door de WAR dat de kosteneffectiviteitsanalyse van nivolumab plus ipilimumab bij de behandeling van de eerstelijnsbehandeling van mRCC met een intermediair/ongunstig risicoprofiel bij volwassenen van voldoende methodologische kwaliteit is.

De meest belangrijke kritiekpunten van het Zorginstituut met betrekking tot de farmaco-economische analyse zijn door de registratiehouder verhelderd en indien nodig aangepast.

De kosteneffectiviteit van nivolumab+ipilimumab versus sunitinib voor de eerstelijnsbehandeling van mRCC met een intermediair/ongunstig risicoprofiel bij volwassenen bevindt zich rond de €61.000 per QALY. Als ook de medische kosten in gewonnen levensjaren worden meegenomen dan bevindt de ICER zich rond de €67.000 per QALY.

Nivolumab wordt reeds vergoed voor de eerstelijnsbehandeling van mRCC. Voor dit geneesmiddel is reeds een financieel arrangement afgesloten waarmee het financieel risico voor de inzet bij de bovengenoemde indicatie is afgedekt. Dit financieel arrangement is vertrouwelijk afgesloten. Om deze reden zijn de daadwerkelijke kosten van nivolumab voor de indicatie waarvoor vergoeding wordt aangevraagd onbekend en daardoor niet opgenomen in dit rapport.

Bij een referentiewaarde van €80.000 per QALY is nivolumab plus ipilimumab kosteneffectief ten opzichte van sunitinib. Dit is wel gebaseerd op de aanname dat er maximaal 2 jaar behandeld wordt. Mocht in de praktijk blijken dat er langer doorbehandeld gaat worden dan wordt de kosteneffectiviteit veel ongunstiger. Echter, omdat de behandelduur vooral speelt voor nivolumab (want ipilimumab wordt slechts 4 keer toegediend) en daarvoor al een financieel arrangement is afgesloten, speelt deze discussie veel minder in deze beoordeling. Omdat de algehele overlevingsdata nog immatuur is en omdat deze data niet extern gevalideerd kan worden is de algehele overleving volgens het Zorginstituut een onzekere factor in de kosteneffectiviteitsanalyse. Het effect van de gekozen extrapolatie op de ICER lijkt echter beperkt. Bovendien lijken de Nederlandse mRCC patiënten ouder te zijn dan de populatie waarop het model is gebaseerd, dit resulteert mogelijk in een ongunstigere kosteneffectiviteit in de Nederlandse praktijk.



## 5 Literatuur

- 1 EMA. Summary of Product Characteristics Opdivo®. 2019. Via: [https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/opdivo-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/opdivo-epar-product-information_en.pdf).
- 2 EMA. Summary of Product Characteristics Yervoy®. 2019. Via: [https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/yervoy-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/yervoy-epar-product-information_en.pdf).
- 3 Werkgroep Immunotherapie Nederland voor Oncologie. 2019. Niercelcarcinoom. Via: [www.win-o.nl/voor-patienten/niercelcarcinoom](http://www.win-o.nl/voor-patienten/niercelcarcinoom).
- 4 KWF Kankerbestrijding. 2019. Nierkanker. Via: [www.kanker.nl/kankersoorten/nierkanker](http://www.kanker.nl/kankersoorten/nierkanker).
- 5 Oncoline. 2010. Richtlijn niercelcarcinoom. Via: [www.oncoline.nl/niercelcarcinoom](http://www.oncoline.nl/niercelcarcinoom).
- 6 Integraal kankercentrum Nederland. 2014.
- 7 De Groot, S., Sleijfer, W., & Redekop, W. K. 2016. Variation in use of targeted therapies for metastatic renal cell carcinoma: Results from a Dutch population-based registry. *BMC Cancer*, 16:364.
- 8 Motzer, R. J., Tannir, N. M., & McDermott, D. F. et al. 2018. Nivolumab plus Ipilimumab versus Sunitinib in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med*, 5;378(14):1277-1290.
- 9 Heng, D. Y., Xie, W., & Regan, M. M. et al. 2009. Prognostic factors for overall survival in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with vascular endothelial growth factor-targeted agents: results from a large, multicenter study. *J Clin Oncol*, 27:5794-5799.
- 10 Schag, C. C., Heinrich, R. L., & Ganz, P. A. 1984. Karnofsky performance status revisited: reliability, validity, and guidelines. *J Clin Oncol*, 2:187-193.
- 11 Escudier, B., Kataja, V. 2009. Renal cell carcinoma: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*, 20 Suppl 4:81-2.
- 12 Integraal Kankercentrum Nederland (2010). Landelijke richtlijn niercelcarcinoom. Via: <https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/rapport/2018/01/31/zinnige-zorg-verbetersignalement-dure-oncolytica---zinnig-gebruik-van-dure-geneesmiddelen-bij-het-uitgezaaide-niercelcarcinoom>.
- 13 Zorginstituut Nederland 2017. Zinnige Zorg verbetersignalement: Dure oncolytica - Zinnig gebruik van dure geneesmiddelen bij het uitgezaaide niercelcarcinoom. Via: <https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/rapport/2018/01/31/zinnige-zorg-verbetersignalement-dure-oncolytica---zinnig-gebruik-van-dure-geneesmiddelen-bij-het-uitgezaaide-niercelcarcinoom>.
- 14 Eisenhauer, E. A., Therasse P., & Bogaerts, J. et al. 2009. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer*, 45:228-247.
- 15 Kosteneffectiviteit in de praktijk. Zorginstituut Nederland. 2015. Via: <https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/rapport/2015/06/26/kosteneffectiviteit-in-de-praktijk>.
- 16 Latimer, N. 2011. NICE DSU Technical Support Document 14: Survival analysis for economic evaluations alongside clinical trial - extrapolation with patient-level data. Via: <http://nicedsu.org.uk/wp-content/uploads/2016/03/NICE-DSU-TSD-Survival-analysis.updated-March-2013.v2.pdf>.
- 17 Lamers, L. M., McDonnell, J., & Stalmeier, P. F. et al. 2006. The Dutch tariff: results and arguments for an effective design for national EQ-5D valuation studies. *Health Econ*, 15(10):1121-32.
- 18 Swinburn, P., Lloyd, A., & Nathan, P et al. 2010. Elicitation of health state utilities in metastatic renal cell carcinoma. *Current medical research and opinion*, 26(5):1091-6.
- 19 Mickisch, G., Gore, M., & Escudier, et al. 2010. Costs of managing adverse events in the

- treatment of first-line metastatic renal cell carcinoma: bevacizumab in combination with interferon- $\alpha$ 2a compared with sunitinib. *British journal of cancer*, 102(1):80.
- 20 Bouwmans, C., Janssen, J., & Huijgens, P. et al. 2009. Costs of haematological adverse events in chronic myeloid leukaemia patients: a retrospective cost analysis of the treatment of anaemia, neutropenia and thrombocytopenia in patients with chronic myeloid leukaemia. *Journal of medical economics*, 12(2):164-9.
- 21 Rozenbaum, M. H., Mangen, M., & Huijts, S. M., et al. 2015. Incidence, direct costs and duration of hospitalization of patients hospitalized with community acquired pneumonia: a nationwide retrospective claims database analysis. *Vaccine*, 33(28):3193-9.
- 22 Campone, M., Yang, H., & Faust, E. et al. 2014. Cost of adverse events during treatment with everolimus plus exemestane or single-agent chemotherapy in patients with advanced breast cancer in Western Europe. *Journal of medical economics*, 17(12):837-45.
- 23 De Groot, S., Blommestein, H. M., & Redekop, W. K. et al. 2017. Potential health gains for patients with metastatic renal cell carcinoma in daily clinical practice: A real-world cost-effectiveness analysis of sequential first- and second-line treatments. *PLoS ONE*, 12(5): e0177364.
- 24 National Institute for Health and Care Excellence (NICE). 2016. TA417: Nivolumab for previously treated advanced renal cell carcinoma: Appraisal consultation 1: Committee papers. Via: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta417/documents/committee-papers-4>.
- 25 National Institute for Health and Care Excellence (NICE). 2017. TA463: Cabozantinib for previously treated advanced renal cell carcinoma: Appraisal Consultation: Committee papers. Via: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta463/documents/committee-papers>. Accessed: 21 November 2017.
- 26 van Baal, P. H. M., Wong, A., & Slobbe L. C. J. et al. 2011. Standardizing the Inclusion of Indirect Medical Costs in Economic Evaluations. *PharmacoEconomics*, 29(3):175-87.
- 27 Bozkurt, O., Hacibekiroglu, I., & Kaplan, M. A. et al. 2015. Is Late Recurrence a Predictive Clinical Marker for Better Sunitinib Response in Metastatic Renal Cell Carcinoma Patients? *Clinical genitourinary cancer*, 13(6):548-54.
- 28 Kubackova, K., Melichar, B., & Bortlicek, Z. et al. 2015. Comparison of two prognostic models in patients with metastatic renal cancer treated with sunitinib: a retrospective, registry-based study. *Targeted oncology*, 10(4):557-63.
- 29 Versteegh, M. M. 2016. The iMTA Disease Burden Calculator. Version 1.3 beta. institute for Medical Technology Assessment. Erasmus University of Rotterdam. Via: <http://www.imta.nl/idbc>.

6

Bijlage

**Bijlage 1: Parameters en resultaten van de univariate gevoeligheidsanalyses**

Parameters	Lower bound	Upper bound	Difference
% of progressed patients receiving a subsequent therapy - Sunitinib	€ 80.122	€ 49.614	€ 30.508
Inpatient day - non-ic - Freq. per 4 weeks - Nivolumab + ipilimumab	€ 48.763	€ 74.521	€ 25.758
% of progressed patients receiving a subsequent therapy - Nivolumab	€ 48.609	€ 70.003	€ 21.394
Inpatient day - non-ic - Freq. per 4 weeks - Sunitinib	€ 69.133	€ 49.790	€ 19.344
Inpatient day - non-ic	€ 52.135	€ 70.428	€ 18.293
Average patient age at baseline	€ 59.755	€ 77.741	€ 17.987
Maximum length of treatment - Nivolumab (months)	€ 50.119	€ 67.987	€ 17.867
Inpatient day - non-ic - Freq. per 4 weeks - No active treatment	€ 54.738	€ 67.267	€ 12.529
Nivolumab + ipilimumab, informal care, post-progression	€ 54.742	€ 67.263	€ 12.521
Sunitinib, informal care, post-progression	€ 64.867	€ 54.970	€ 9.897
PFS extrapolation	€ 65.712	€ 55.907	€ 9.806
Mean PFS in 2L, Nivolumab	€ 64.822	€ 55.025	€ 9.797
Sunitinib, informal care, pre-progression	€ 63.369	€ 56.788	€ 6.582
Nivolumab + ipilimumab, informal care, pre-progression	€ 57.428	€ 64.001	€ 6.573
Maximum length of treatment - Sunitinib (months)	€ 63.891	€ 58.320	€ 5.571
OS extrapolation	€ 63.067	€ 58.409	€ 4.657
TTD extrapolation	€ 57.785	€ 62.349	€ 4.564
Outpatient visit - Freq. per 4 weeks - Nivolumab + ipilimumab	€ 58.680	€ 62.481	€ 3.802
Utility PP Nivolumab + ipilimumab	€ 62.353	€ 58.598	€ 3.756
Utility PP Sunitinib	€ 58.963	€ 61.868	€ 2.905
Outpatient visit - Freq. per 4 weeks - Sunitinib	€ 61.686	€ 58.831	€ 2.855
Informal care	€ 59.215	€ 61.831	€ 2.616
CT scan - Freq. per 4 weeks - Nivolumab + ipilimumab	€ 59.629	€ 61.330	€ 1.701
Utility PFS Nivolumab + ipilimumab	€ 61.149	€ 59.673	€ 1.476
Utility PFS Sunitinib	€ 59.681	€ 61.119	€ 1.437
Outpatient visit	€ 59.788	€ 61.136	€ 1.349
CT scan - Freq. per 4 weeks - Sunitinib	€ 60.974	€ 59.696	€ 1.277
Mean PFS in 2L, Cabozantinib	€ 60.928	€ 59.752	€ 1.175
Inpatient day - ic - Freq. per 4 weeks - No active treatment	€ 59.894	€ 61.007	€ 1.113
Inpatient day - ic	€ 59.932	€ 60.961	€ 1.029
Mean PFS in 2L, Sunitinib	€ 59.956	€ 60.932	€ 976
CT scan	€ 60.024	€ 60.849	€ 825
Day care treatment - Freq. per 4 weeks - Sunitinib	€ 60.755	€ 59.962	€ 793
Outpatient visit - Freq. per 4 weeks - No active treatment	€ 60.071	€ 60.792	€ 721
Mean PFS in 2L, Pazopanib	€ 60.090	€ 60.769	€ 679
X-ray - Freq. per 4 weeks - Nivolumab + ipilimumab	€ 60.138	€ 60.711	€ 572
Mean PFS in 2L, Everolimus	€ 60.651	€ 60.088	€ 564
Mean patient weight - male	€ 60.122	€ 60.673	€ 552
MRI - Freq. per 4 weeks - Nivolumab + ipilimumab	€ 60.168	€ 60.674	€ 506
CT scan - Freq. per 4 weeks - No active treatment	€ 60.199	€ 60.637	€ 438
X-ray - Freq. per 4 weeks - Sunitinib	€ 60.591	€ 60.161	€ 430
Day care treatment	€ 60.220	€ 60.611	€ 391
MRI - Freq. per 4 weeks - Sunitinib	€ 60.568	€ 60.189	€ 380
Laboratory - Freq. per 4 weeks - Nivolumab + ipilimumab	€ 60.226	€ 60.604	€ 378
Inpatient day - non-ic - Freq. per 4 weeks - Active treatment	€ 60.563	€ 60.196	€ 367
Emergency room visit - Freq. per 4 weeks - Nivolumab + ipilimumab	€ 60.248	€ 60.578	€ 330
X-ray	€ 60.252	€ 60.573	€ 321
Ultrasound - Freq. per 4 weeks - Nivolumab + ipilimumab	€ 60.254	€ 60.571	€ 317
Travel cost	€ 60.265	€ 60.557	€ 293
Laboratory - Freq. per 4 weeks - Sunitinib	€ 60.525	€ 60.241	€ 284
Inpatient day - non-ic - Resource use - Terminal care	€ 60.525	€ 60.242	€ 283
Proportion Male	€ 60.249	€ 60.516	€ 267
MRI	€ 60.282	€ 60.536	€ 255
Emergency room visit - Freq. per 4 weeks - Sunitinib	€ 60.509	€ 60.261	€ 248
Ultrasound - Freq. per 4 weeks - Sunitinib	€ 60.504	€ 60.266	€ 238
Laboratory	€ 60.294	€ 60.522	€ 228
Emergency room visit	€ 60.299	€ 60.515	€ 216

Mean patient weight - female	€ 60.293	€ 60.501	€ 208
X-ray - Freq. per 4 weeks - No active treatment	€ 60.308	€ 60.505	€ 197
Emergency room visit - Freq. per 4 weeks - No active treatment	€ 60.320	€ 60.490	€ 170
Ultrasound	€ 60.327	€ 60.482	€ 155
Laboratory - Freq. per 4 weeks - No active treatment	€ 60.332	€ 60.476	€ 144
Day care treatment - Freq. per 4 weeks - No active treatment	€ 60.335	€ 60.471	€ 136
MRI - Freq. per 4 weeks - No active treatment	€ 60.338	€ 60.468	€ 130
Skeletal scintigraphy - Freq. per 4 weeks - No active treatment	€ 60.346	€ 60.459	€ 113
Skeletal scintigraphy	€ 60.346	€ 60.458	€ 112
Incidence Hypertension - Sun	€ 60.447	€ 60.338	€ 109
Cost Hypertension	€ 60.437	€ 60.348	€ 89
Inpatient day - ic - Resource use - Terminal care	€ 60.435	€ 60.351	€ 84
Ultrasound - Freq. per 4 weeks - No active treatment	€ 60.360	€ 60.442	€ 82
Incidence Diarrhoea - Sun	€ 60.432	€ 60.355	€ 77
Outpatient visit - Freq. per 4 weeks - Active treatment	€ 60.427	€ 60.360	€ 67
Incidence Anaemia - Sun	€ 60.427	€ 60.361	€ 66
Incidence Diarrhoea - Nivo	€ 60.371	€ 60.428	€ 57
Cost Hand-Foot Syndrome	€ 60.422	€ 60.366	€ 56
Incidence Hand-Foot Syndrome - Sun	€ 60.423	€ 60.366	€ 56
Incidence Neutropenia - Sun	€ 60.419	€ 60.370	€ 49
Cost Neutropenia	€ 60.418	€ 60.371	€ 47
Incidence Fatigue - Sun	€ 60.418	€ 60.371	€ 47
Productivity loss Pre-progression	€ 60.378	€ 60.419	€ 41
Incidence Anaemia - Nivo	€ 60.378	€ 60.419	€ 41
Electrodiagram - Freq. per 4 weeks - Nivolumab + ipilimumab	€ 60.384	€ 60.413	€ 29
Incidence Fatigue - Nivo	€ 60.384	€ 60.412	€ 29
Day care treatment - Freq. per 4 weeks - Active treatment	€ 60.410	€ 60.381	€ 28
Cost Pneumonitis	€ 60.384	€ 60.412	€ 28
Incidence Pneumonitis - Nivo	€ 60.384	€ 60.412	€ 28
CT scan - Freq. per 4 weeks - Active treatment	€ 60.409	€ 60.381	€ 28
Cost Anaemia	€ 60.408	€ 60.383	€ 25
Electrodiagram - Freq. per 4 weeks - Sunitinib	€ 60.407	€ 60.385	€ 22
Incidence Hypertension - Nivo	€ 60.388	€ 60.408	€ 20
Cost Diarrhoea	€ 60.406	€ 60.386	€ 20
Cost Fatigue	€ 60.405	€ 60.387	€ 18
Incidence Nausea - Nivo	€ 60.389	€ 60.406	€ 17
Cost Stomatitis (oral mucositis)	€ 60.403	€ 60.389	€ 13
Incidence Stomatitis (oral mucositis) - Sun	€ 60.403	€ 60.389	€ 13
Incidence Nausea - Sun	€ 60.403	€ 60.390	€ 13
X-ray - Freq. per 4 weeks - Active treatment	€ 60.402	€ 60.390	€ 12
Incidence Alanine Aminotransferase (ALT) increased - Nivo	€ 60.392	€ 60.402	€ 10
Emergency room visit - Freq. per 4 weeks - Active treatment	€ 60.401	€ 60.392	€ 9
CT scan - Resource use - Terminal care	€ 60.401	€ 60.392	€ 9
Mean PFS in 2L, Sorafenib	€ 60.393	€ 60.402	€ 9
Incidence Decreased appetite (Anorexia) - Nivo	€ 60.393	€ 60.401	€ 8
Incidence Dyspnoea - Nivo	€ 60.393	€ 60.401	€ 8
Incidence Aspartate Aminotransferase (AST) increased - Nivo	€ 60.393	€ 60.401	€ 8
Incidence Dyspnoea - Sun	€ 60.400	€ 60.393	€ 7
Electrodiagram	€ 60.394	€ 60.401	€ 7
X-ray - Resource use - Terminal care	€ 60.400	€ 60.393	€ 6
Outpatient visit - Resource use - Terminal care	€ 60.400	€ 60.393	€ 6
Cost Alanine Aminotransferase (ALT) increased	€ 60.394	€ 60.400	€ 6
Laboratory - Freq. per 4 weeks - Active treatment	€ 60.399	€ 60.394	€ 6
Cost Nausea	€ 60.395	€ 60.399	€ 4
Emergency room visit - Resource use - Terminal care	€ 60.399	€ 60.394	€ 4
Incidence Alanine Aminotransferase (ALT) increased - Sun	€ 60.399	€ 60.395	€ 4
Laboratory - Resource use - Terminal care	€ 60.399	€ 60.395	€ 4
Cost Decreased appetite (Anorexia)	€ 60.395	€ 60.399	€ 4
Incidence Decreased appetite (Anorexia) - Sun	€ 60.399	€ 60.395	€ 4
Cost Aspartate Aminotransferase (AST) increased	€ 60.395	€ 60.399	€ 4
Incidence Aspartate Aminotransferase (AST) increased - Sun	€ 60.399	€ 60.395	€ 4
Cost Epistaxis	€ 60.398	€ 60.395	€ 4
Incidence Epistaxis - Sun	€ 60.398	€ 60.395	€ 4
Ultrasound - Freq. per 4 weeks - Active treatment	€ 60.398	€ 60.395	€ 3



Cost Rash	€ 60.396	€ 60.398	€ 3
Incidence Rash - Nivo	€ 60.396	€ 60.398	€ 3
Ultrasound - Resource use - Terminal care	€ 60.398	€ 60.396	€ 2
Incidence Hyperglycaemia - Nivo	€ 60.396	€ 60.398	€ 2
Cost Hyperglycaemia	€ 60.396	€ 60.398	€ 2
MRI - Resource use - Terminal care	€ 60.398	€ 60.396	€ 2
Incidence Neutropenia - Nivo	€ 60.396	€ 60.398	€ 2
Productivity loss Post-progression	€ 60.397	€ 60.396	€ 1
Heart scintigraphy (MUGA) - Resource use - Terminal care	€ 60.397	€ 60.396	€ 1
Heart scintigraphy (MUGA)	€ 60.397	€ 60.396	€ 1
Day care treatment - Resource use - Terminal care	€ 60.397	€ 60.396	€ 1
Skeletal scintigraphy - Resource use - Terminal care	€ 60.397	€ 60.396	€ 1
Incidence Hyperglycaemia - Sun	€ 60.397	€ 60.397	€ 0
Cost Dyspnoea	€ 60.397	€ 60.397	€ 0
Electrodiagram - Freq. per 4 weeks - Active treatment	€ 60.397	€ 60.397	€ 0
Cost Pruritus	€ 60.397	€ 60.397	€ 0
Incidence Peripheral oedema - Nivo	€ 60.397	€ 60.397	€ 0
Incidence Pruritus - Nivo	€ 60.397	€ 60.397	€ 0
Incidence Cough - Sun	€ 60.397	€ 60.397	€ 0
Cost Peripheral oedema	€ 60.397	€ 60.397	€ 0
Cost Cough	€ 60.397	€ 60.397	€ 0
Incidence Peripheral oedema - Sun	€ 60.397	€ 60.397	€ 0
Incidence Cough - Nivo	€ 60.397	€ 60.397	€ 0
Electrodiagram - Resource use - Terminal care	€ 60.397	€ 60.397	€ 0
Inpatient day - non-ic - Resource use - Treatment initiation	€ 60.397	€ 60.397	€ 0
Inpatient day - ic - Resource use - Treatment initiation	€ 60.397	€ 60.397	€ 0
Outpatient visit - Resource use - Treatment initiation	€ 60.397	€ 60.397	€ 0
Day care treatment - Resource use - Treatment initiation	€ 60.397	€ 60.397	€ 0
Emergency room visit - Resource use - Treatment initiation	€ 60.397	€ 60.397	€ 0
Laboratory - Resource use - Treatment initiation	€ 60.397	€ 60.397	€ 0
X-ray - Resource use - Treatment initiation	€ 60.397	€ 60.397	€ 0
CT scan - Resource use - Treatment initiation	€ 60.397	€ 60.397	€ 0
MRI - Resource use - Treatment initiation	€ 60.397	€ 60.397	€ 0
Ultrasound - Resource use - Treatment initiation	€ 60.397	€ 60.397	€ 0
PET-CT - Resource use - Treatment initiation	€ 60.397	€ 60.397	€ 0
Skeletal scintigraphy - Resource use - Treatment initiation	€ 60.397	€ 60.397	€ 0
Heart scintigraphy (MUGA) - Resource use - Treatment initiation	€ 60.397	€ 60.397	€ 0
Electrodiagram - Resource use - Treatment initiation	€ 60.397	€ 60.397	€ 0
Inpatient day - ic - Freq. per 4 weeks - Nivolumab + ipilimumab	€ 60.397	€ 60.397	€ 0
Day care treatment - Freq. per 4 weeks - Nivolumab + ipilimumab	€ 60.397	€ 60.397	€ 0
PET-CT - Freq. per 4 weeks - Nivolumab + ipilimumab	€ 60.397	€ 60.397	€ 0
Skeletal scintigraphy - Freq. per 4 weeks - Nivolumab + ipilimumab	€ 60.397	€ 60.397	€ 0
Heart scintigraphy (MUGA) - Freq. per 4 weeks - Nivolumab + ipilimumab	€ 60.397	€ 60.397	€ 0
Inpatient day - ic - Freq. per 4 weeks - Sunitinib	€ 60.397	€ 60.397	€ 0
PET-CT - Freq. per 4 weeks - Sunitinib	€ 60.397	€ 60.397	€ 0
Skeletal scintigraphy - Freq. per 4 weeks - Sunitinib	€ 60.397	€ 60.397	€ 0
Heart scintigraphy (MUGA) - Freq. per 4 weeks - Sunitinib	€ 60.397	€ 60.397	€ 0
Inpatient day - ic - Freq. per 4 weeks - Active treatment	€ 60.397	€ 60.397	€ 0
MRI - Freq. per 4 weeks - Active treatment	€ 60.397	€ 60.397	€ 0
PET-CT - Freq. per 4 weeks - Active treatment	€ 60.397	€ 60.397	€ 0
Skeletal scintigraphy - Freq. per 4 weeks - Active treatment	€ 60.397	€ 60.397	€ 0
Heart scintigraphy (MUGA) - Freq. per 4 weeks - Active treatment	€ 60.397	€ 60.397	€ 0
PET-CT - Freq. per 4 weeks - No active treatment	€ 60.397	€ 60.397	€ 0
Heart scintigraphy (MUGA) - Freq. per 4 weeks - No active treatment	€ 60.397	€ 60.397	€ 0
Electrodiagram - Freq. per 4 weeks - No active treatment	€ 60.397	€ 60.397	€ 0
PET-CT - Resource use - Terminal care	€ 60.397	€ 60.397	€ 0
Cost Mucosal inflammation	€ 60.397	€ 60.397	€ 0
Cost Hypertriglyceridemia	€ 60.397	€ 60.397	€ 0
Cost Hand-Foot skin reaction	€ 60.397	€ 60.397	€ 0
Cost Chest pain	€ 60.397	€ 60.397	€ 0
Cost Proteinuria	€ 60.397	€ 60.397	€ 0
Disutility Fatigue	€ 60.397	€ 60.397	€ 0
Disutility Stomatitis (oral mucositis)	€ 60.397	€ 60.397	€ 0
Disutility Anaemia	€ 60.397	€ 60.397	€ 0
Disutility Diarrhoea	€ 60.397	€ 60.397	€ 0
Disutility Hypertension	€ 60.397	€ 60.397	€ 0

Disutility Decreased appetite (Anorexia)	€ 60.397	€ 60.397	€ 0
Disutility Rash	€ 60.397	€ 60.397	€ 0
Disutility Cough	€ 60.397	€ 60.397	€ 0
Disutility Mucosal inflammation	€ 60.397	€ 60.397	€ 0
Disutility Nausea	€ 60.397	€ 60.397	€ 0
Disutility Hypertriglyceridemia	€ 60.397	€ 60.397	€ 0
Disutility Pneumonitis	€ 60.397	€ 60.397	€ 0
Disutility Peripheral oedema	€ 60.397	€ 60.397	€ 0
Disutility Pruritus	€ 60.397	€ 60.397	€ 0
Disutility Dyspnoea	€ 60.397	€ 60.397	€ 0
Disutility Hyperglycaemia	€ 60.397	€ 60.397	€ 0
Disutility Epistaxis	€ 60.397	€ 60.397	€ 0
Disutility Aspartate Aminotransferase (AST) increased	€ 60.397	€ 60.397	€ 0
Disutility Alanine Aminotransferase (ALT) increased	€ 60.397	€ 60.397	€ 0
Disutility Hand-Foot Syndrome	€ 60.397	€ 60.397	€ 0
Disutility Neutropenia	€ 60.397	€ 60.397	€ 0
Incidence Stomatitis (oral mucositis) - Nivo	€ 60.397	€ 60.397	€ 0
Incidence Mucosal inflammation - Nivo	€ 60.397	€ 60.397	€ 0
Incidence Hypertriglyceridemia - Nivo	€ 60.397	€ 60.397	€ 0
Incidence Epistaxis - Nivo	€ 60.397	€ 60.397	€ 0
Incidence Hand-Foot Syndrome - Nivo	€ 60.397	€ 60.397	€ 0
Incidence Rash - Sun	€ 60.397	€ 60.397	€ 0
Incidence Mucosal inflammation - Sun	€ 60.397	€ 60.397	€ 0
Incidence Hypertriglyceridemia - Sun	€ 60.397	€ 60.397	€ 0
Incidence Pneumonitis - Sun	€ 60.397	€ 60.397	€ 0
Incidence Pruritus - Sun	€ 60.397	€ 60.397	€ 0
Duration Fatigue	€ 60.397	€ 60.397	€ 0
Duration Stomatitis (oral mucositis)	€ 60.397	€ 60.397	€ 0
Duration Anaemia	€ 60.397	€ 60.397	€ 0
Duration Diarrhoea	€ 60.397	€ 60.397	€ 0
Duration Hypertension	€ 60.397	€ 60.397	€ 0
Duration Decreased appetite (Anorexia)	€ 60.397	€ 60.397	€ 0
Duration Rash	€ 60.397	€ 60.397	€ 0
Duration Cough	€ 60.397	€ 60.397	€ 0
Duration Mucosal inflammation	€ 60.397	€ 60.397	€ 0
Duration Nausea	€ 60.397	€ 60.397	€ 0
Duration Hypertriglyceridemia	€ 60.397	€ 60.397	€ 0
Duration Pneumonitis	€ 60.397	€ 60.397	€ 0
Duration Peripheral oedema	€ 60.397	€ 60.397	€ 0
Duration Pruritus	€ 60.397	€ 60.397	€ 0
Duration Dyspnoea	€ 60.397	€ 60.397	€ 0
Duration Hyperglycaemia	€ 60.397	€ 60.397	€ 0
Duration Epistaxis	€ 60.397	€ 60.397	€ 0
Duration Aspartate Aminotransferase (AST) increased	€ 60.397	€ 60.397	€ 0
Duration Alanine Aminotransferase (ALT) increased	€ 60.397	€ 60.397	€ 0
Duration Hand-Foot Syndrome	€ 60.397	€ 60.397	€ 0
Duration Neutropenia	€ 60.397	€ 60.397	€ 0
Injection decrement	€ 60.397	€ 60.397	€ 0
PET-CT	€ 60.397	€ 60.397	€ 0
Admin cost SC	€ 60.397	€ 60.397	€ 0
Admin cost oral	€ 60.397	€ 60.397	€ 0

**2019026917**

**ACP advies aan de Raad van Bestuur van het Zorginstituut over ipilimumab in combinatie met nivolumab (Yervoy® en Opdivo®) bij de eerstelijns behandeling van gevorderd niercelcarcinoom met een intermediair/ongunstig risicoprofiel bij volwassenen.**

De Adviescommissie Pakket (ACP) adviseert de Raad van Bestuur (RvB) van het Zorginstituut over voorgenomen pakketadviezen. Zij toetst deze adviezen aan de pakketcriteria en kijkt of de uitkomsten daarvan maatschappelijk wenselijk zijn. Daarbij kijkt zij zowel naar de belangen van de patiënten die in aanmerking komen voor vergoeding van een bepaalde interventie, als naar de belangen van patiënten met andere aandoeningen (die ook graag willen dat de behandeling van hun aandoening wordt vergoed) en van premiebetalers. Zij doet dit vanuit het principe dat de basisverzekering maximale gezondheidswinst dient op te leveren voor de gehele bevolking. Om hier een uitspraak over te kunnen doen, hanteert de commissie zogenaamde referentiewaarden voor de kosteneffectiviteit. Deze referentiewaarden moeten worden opgevat als maximale bedragen die we als samenleving per gewonnen gezond levensjaar willen investeren in een behandeling. Gaan we daarboven zitten, dan is er sprake van verdringing. Dat betekent dat voor hetzelfde bedrag meer gezondheidswinst kan worden verkregen door het aan andere behandelingen uit te geven. Er moeten dus hele goede redenen zijn om de referentiewaarde of zelfs meer dan de referentiewaarde te accepteren.

De commissie heeft in haar vergadering van 10 mei 2019 gesproken over de vraag of de 'sluisgeneesmiddelcombinatie' ipilimumab en nivolumab bij de hierboven genoemde indicatie opgenomen dient te worden in de basisverzekering. Tijdens de vergadering is door de patiëntenvereniging gebruik gemaakt van de mogelijkheid tot inspreken.

De commissie heeft gediscussieerd over de vraag of de combinatie ipilimumab/nivolumab bij deze prijs opgenomen dient te worden in de basisverzekering. Hoewel de combinatie ipilimumab/nivolumab effectief lijkt te zijn en de kosteneffectiviteitsratio onder de referentiewaarde ligt, acht de commissie in dit geval niettemin prijsonderhandeling aangewezen om de volgende redenen:

1. Hoewel de combinatietherapie volgens de Wetenschappelijke Adviesraad van het Zorginstituut voldoet aan de Stand van Wetenschap en Praktijk, is er nog steeds sprake van een aantal onzekerheden met betrekking tot de effectiviteit.
  - Zo is de overleving weliswaar significant beter ten opzichte van sunitinib, maar is deze gebaseerd op een interim analyse met een beperkte follow up duur. Daarnaast is de progressievrije overleving niet beter, waarvoor onvoldoende verklaring is op dit moment.
  - Er is geen vergelijking gemaakt met nivolumab als monotherapie. Daardoor is er geen empirisch bewijs van de toegevoegde waarde van de combinatietherapie ten opzichte van nivolumab als monotherapie,

en dus ook geen bewijs van het synergetisch effect van de combinatietherapie.

2. Daarnaast is de kosteneffectiviteit van de vergelijkende behandeling, sunitinib, nooit vastgesteld. De kosten van deze vergelijkende behandeling zijn aanzienlijk, namelijk 250.000 euro per patiënt. De combinatiebehandeling kan dan wel kosteneffectief zijn ten opzichte van een vergelijkende behandeling, maar als die vergelijkende behandeling zelf niet kosteneffectief was, is het maar de vraag of ipilimumab daadwerkelijk kosteneffectief is.
3. De commissie overweegt dat er nu al diverse middelen beschikbaar zijn voor deze aandoening en dat er in de toekomst meer geneesmiddelen te verwachten zijn, waardoor concurrentie mogelijk is. Het is dus niet zo dat deze therapie de enige behandeling vormt voor patiënten, iets wat vaak als argument gebruikt wordt ter rechtvaardiging van een hoge prijs.
4. Tot slot merkt de commissie op dat dit advies om te onderhandelen over de prijs van de combinatie ipilimumab/nivololumab een reden is om eerder gemaakte afspraken over de prijs van nivolumab te heroverwegen.

De commissie concludeert op basis van bovenstaande argumenten dat zij voldoende redenen ziet om prijsonderhandeling te adviseren.

Tot slot benadrukt de commissie wederom het belang van het genereren van meer onderzoeksgegevens, onder meer gegevens over de effectiviteit van de combinatiebehandeling ten opzichte van nivolumab als monotherapie en gegevens om de vraag te kunnen beantwoorden welke patiënten het meest profiteren van de inzet van de combinatietherapie. Op basis van dergelijke gegevens kan de plaats worden bepaald van de diverse beschikbare behandelingen waardoor gepast gebruik kan worden bevorderd. De commissie beveelt aan afspraken over gegevensverzameling en de ontwikkeling van een gepast gebruik arrangement op te nemen in de prijsafpraak