



> Retouradres Postbus 320, 1110 AH Diemen

Aan de Minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport
Postbus 20350
2500 EJ 'S-GRAVENHAGE

2024025309

Datum 30 augustus 2024
Betreft Advies ipilimumab (Yervoy®)

Zorginstituut Nederland

Zorg
Geneesmiddelen
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 +31621583354

Onze referentie

2024025309

Geachte mevrouw Agema,

Op 15 juli 2024 heeft u ons verzocht om een beoordeling uit te voeren voor de behandeling met ipilimumab in combinatie met nivolumab bij patiënten met resectabel melanoom stadium III volgens het NADINA schema. Overigens heeft het Zorginstituut van de voorschrijvers (WIN-O melanoom) een hiermee samenhangend verzoek tot versnelde beoordeling van de 'NADINA-indicatie' ontvangen (dd. 14 juni 2024).

Hieronder volgt een uitwerking van het advies.

Achtergrond

De indicatie (behandelstrategie) die is onderzocht in de NADINA studie betreft een off-label indicatie die niet is onderzocht door de fabrikant maar door een academische onderzoeksgroep. Het betreft een multicenter gerandomiseerd fase 3 onderzoek bij patiënten met operabel, macroscopisch stadium III melanoom.

In deze studie werden 2 kuren neoadjuvant (=voor de operatie) ipilimumab plus nivolumab gevolgd door adjuvante behandeling (=na de operatie) alleen voor hoog risicopatiënten, vergeleken met de standaardbehandeling van 12 kuren adjuvant nivolumab voor alle patiënten. Ipilimumab zit voor deze (en andere) indicatie(s) in de sluis voor dure geneesmiddelen; nivolumab is tijdelijk toegelaten tot het basispakket voor alle indicaties die voldoen aan 'stand van de wetenschap en praktijk', met een breed financieel arrangement.

Recent zijn de resultaten van de NADINA studie gepubliceerd.¹ Op basis hiervan heeft de beroepsgroep aangegeven dat zij, na overleg met de veertien melanoomcentra in Nederland, patiënten met macroscopisch stadium III melanoom het NADINA schema niet meer willen onthouden, vanwege de grote effectiviteit.

¹ Neoadjuvant Nivolumab and Ipilimumab in Resectable Stage III Melanoma | New England Journal of Medicine (nejm.org)

Het Zorginstituut merkt op dat de beoordeling van de NADINA studie past binnen het bredere vraagstuk over het pakketbeheer rondom de (neo)adjuvante behandelingen in de oncologie, dat momenteel door het Zorginstituut wordt uitgewerkt op verzoek van Zorgverzekeraars Nederland. In de praktijk zijn er namelijk vraagstukken gerezen die betrekking hebben op onzekerheden over de effectiviteit van de middelen en over de maatschappelijke impact van het gebruik van deze geneesmiddelen in de (neo)adjuvante setting. Dit sluit ook aan bij het onlangs verschenen signalement "Passende zorg voor mensen met kanker; waardegedreven zorg in de oncologie".² De initiatieven om de doelmatigheid van de oncologische zorg te verbeteren, zoals de door de beroepsgroep opgezette NADINA studie, vormen voor het Zorginstituut hierbij een belangrijke bouwsteen. Op verzoek van VWS en in het kader en als onderdeel van het door het Zorginstituut uit te brengen rapport over het pakketbeheer (neo)adjuvante behandelingen in de oncologie beoordelen wij de bovengenoemde off-label toepassing via een verkorte procedure.

Zorginstituut Nederland
Zorg
Geneesmiddelen

Datum
30 augustus 2024

Onze referentie
2024025309

(Overwegingen bij de) standaardbehandeling

Patiënten met operabel, macroscopisch stadium III melanoom worden volgens de vigerende richtlijn na de lymfeklierverwijdering nu standaard behandeld met immunotherapie (nivolumab, pembrolizumab) of de combinatie van een BRAF/MEK-remmer bij een BRAF/600 mutatie.³ Door deze adjuvante behandeling kan de kans op, en tijd tot, een recidief of afstandsmetastasen worden verkleind. Het doel is om op populatieniveau een langere gemiddelde overleving te bewerkstelligen. Echter, een groot deel van de patiënten zal nooit metastasen ontwikkelen en daarmee overbehandeld worden. Deze patiënten hebben over het algemeen een lange (algehele) overleving. Ook zal een deel van de patiënten ondanks de adjuvante behandeling alsnog een recidief ontwikkelen en dus onvoldoende baat hebben gehad van de adjuvante behandeling. De behandeling kan bovendien gepaard gaan met bijwerkingen die ernstig kunnen zijn, langdurig en soms blijvend (bv endocriene bijwerkingen).

Er zijn aanwijzingen dat neoadjuvante behandeling met immunotherapie effectiever is dan adjuvante behandeling, omdat daarmee een vroege en brede immuunreactie kan worden bereikt.^{4 5} Dit vindt onderbouwing in de veronderstelling dat voorafgaand aan de operatie de tumor nog aanwezig is, in plaats van alleen maligne restcellen wanneer immunotherapie wordt ingezet na operatie. De immuunrespons lijkt bovendien langdurig geactiveerd. Dit wordt bevestigd door de SWOG S1801-studie bij patiënten met stadium III/IV melanoom. In deze studie resulteerde een behandeling waarin 3 van de 18 cycli pembrolizumab al voor de operatie werden gegeven, in plaats van 18 cycli na de operatie, in een langere ziektevrije overleving (EFS).⁶ Dit heeft in de praktijk geleid tot een voorkeur voor toediening van pembrolizumab volgens het zogenaamde SWOG-schema. Daarnaast is eerder aangetoond dat de toevoeging

² Signalement Passende zorg voor mensen met kanker - Waardegedreven oncologische zorg | Deel 2 |

³ In de praktijk wordt de combinatie BRAF/MEK remmer nauwelijks meer gebruikt. Tijdens de ASCO 2024 zijn data gepresenteerd die geen voordeel lieten zien tov anti-PD-1 behandeling bij hoog-risico patiënten met stadium III melanoom https://doi.org/10.1200/JCO.2024.42.16_suppl.9573

⁴ Liu et al. Improved efficacy of neoadjuvant compared to adjuvant immunotherapy to eradicate metastatic disease. *Cancer Discov* 2016;6:1382-99.

⁵ Blank CU et al. Neoadjuvant versus adjuvant ipilimumab plus nivolumab in macroscopic stage III melanoma. *Nat Med* 2018;241:655-61.

⁶ Neoadjuvant-Adjuvant or Adjuvant-Only Pembrolizumab in Advanced Melanoma | *New England Journal of Medicine* (nejm.org)

van ipilimumab, een CTLA-4 inhibitor, aan een PD-1 remmer zoals nivolumab de effectiviteit van de behandeling verhoogt, bv in studies bij patiënten met stadium IV melanoom.⁷

Zorginstituut Nederland
Zorg
Geneesmiddelen

Bovenstaande overwegingen hebben ertoe geleid dat de beroepsgroep de multicenter, fase 3 RCT NADINA studie heeft opgezet om de vraag te beantwoorden of de korte neoadjuvante immunotherapie met ipilimumab plus nivolumab gevolgd door een adjuvante behandeling van alleen de hoog risicopatiënten inderdaad effectiever is dan alleen adjuvante behandeling. Dit nadat al eerder uit fase 2 studies een onderbouwing voor de veronderstelde verbeterde effectiviteit van de neoadjuvante inzet van deze combinatie en een optimaal doseringsschema waren onderzocht.^{8 9}

Datum
30 augustus 2024

Onze referentie
2024025309

Beoordeling NADINA studie

Opzet studie

Patiënten (n= 423) met operabel, macroscopisch stadium III melanoom, werden in de NADINA studie gerandomiseerd in twee groepen. De ene groep kreeg de standaardbehandeling met eerst een operatie, gevolgd door twaalf kuren adjuvante immuuntherapie met nivolumab. De andere groep kreeg twee neoadjuvante immuuntherapie behandelingen met ipilimumab en nivolumab vóór de operatie. Alleen de patiënten in de neoadjuvante groep met slechts een partiële of geen respons kregen vervolgens nog na de operatie adjuvante nivolumab behandeling of doelgerichte therapie (bij een BRAF/600 mutatie). De behandelstrategie wordt verder aangeduid als NADINA schema. Het primaire eindpunt van deze studie was de ziektevrije overleving (EFS). EFS is gedefinieerd als tijd vanaf randomisatie tot optreden van progressie tot een niet-operabel melanoom vóór de operatie, terugkeer van de ziekte of dood ten gevolge van het melanoom of van de behandeling.

Resultaten

In de groep met het NADINA schema was de geschatte EFS na 12 maanden hoger dan in de adjuvante groep (83.7% versus 57.2% (hazard ratio=0.32; p<0.001%), gebaseerd op het optreden van resp. 28 en 72 gebeurtenissen. In de groep patiënten die behandeld werd volgens het NADINA schema had 59% van de patiënten geen adjuvante behandeling meer nodig vanwege een (nagenoeg) complete respons.¹⁰ De gevonden hazard ratio voor het verschil in EFS voldoet ruimschoots aan de klinische relevantiegrenzen zoals die door de beroepsgroep zijn aanvaard voor adjuvante behandelingen (HR<0.6).¹¹

Ongunstige effecten (graad ≥ 3) gerelateerd aan de systemische therapie traden vaker op in de neoadjuvante groep dan in de adjuvante groep (29.7% vs 14.7%). Endocrinopathieën, gerelateerd aan de systemische behandeling traden vaker op in de neoadjuvante groep dan in de adjuvante groep (30.7% vs 9.9%) en

⁷ Zimmer et al. Adjuvant nivolumab plus ipilimumab or nivolumab monotherapy versus placebo in patients with resected stage IV melanoma with no evidence of disease (IMMUNED): a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet* 2022;395:1558-68.

⁸ Rozeman AE et al. Survival and biomarker analysis from the OpACIN-neo and OpACIN neoadjuvant immunotherapy trials in stage III melanoma. *Nat Med* 2021;27:256-63.

⁹ The Optimal Neo-adjuvant Combination Scheme of Ipilimumab and nivolumab [OpACIN-neo] studie en de Personalized Response-Driven Adjuvant Therapy after OpACIN [PRADO] studie

¹⁰ 47.2% complete pathologische respons en 11.8% bijna complete pathologische respons (0-10% tumorweefsel)

¹¹ PASKWIL criteria 2023 [Over de adviezen - NVMO](#)

persisterden langer. In de neoadjuvante groep staakten minder patiënten de behandeling vanwege een bijwerking (9% versus 14,4%).

Zorginstituut Nederland
Zorg
Geneesmiddelen

Overige overwegingen

Onlangs is de praktijk op basis van de SWOG S1801-studie bij patiënten met stadium III/IV melanoom overgestapt op het off-label SWOG schema (waarbij 3 kuren pembrolizumab al neoadjuvant worden gegeven), vanwege de langere ziektevrije overleving die hiermee kan worden bereikt (geschatte 2-jaars EFS, 72% vs 49%; HR 0.58;p=0.004).

Datum
30 augustus 2024

Onze referentie
2024025309

Het NADINA schema lijkt effectiever dan het bovengenoemde SWOG-schema voor pembrolizumab in het verbeteren van de ziektevrije overleving. Daarbij moet wel worden opgemerkt dat de studie-opzet niet helemaal vergelijkbaar was. In de SWOG S1801-studie zijn patiënten geïnccludeerd met stadium IIIb – IVc en met alleen in-transit metastasen, terwijl in de NADINA studie stadium IIIb – IIIc patiënten met macroscopische kliermetastasen met of zonder in-transit metastasen zijn geïnccludeerd. Daarnaast zijn de schema's niet direct vergeleken in een klinische studie.

Vanwege het langdurige ziektebeloop zijn er op dit moment nog geen resultaten op de cruciale uitkomst algehele overleving (OS) beschikbaar. Op basis van passend onderzoek achtte het Zorginstituut het in dit geval acceptabel om op basis van EFS als surrogaatuitkomstmaat voor OS tot een positief oordeel te komen. Daarbij is overwogen dat het effect op EFS ruimschoots voldoet aan de PASKWIL-criteria die de beroepsgroep hanteert voor een (neo)adjuvante behandeling. Daarbij leidt het NADINA schema tot minder belasting voor een aanzienlijk deel van de patiënten, omdat geen adjuvante behandeling meer nodig is. Met in achtneming van de potentiële toxiciteit door toevoeging van ipilimumab neoadjuvant is het Zorginstituut van oordeel dat het NADINA-schema een meerwaarde heeft ten opzichte van de standaardbehandeling, ook in het geval uiteindelijk geen klinisch relevant effect op OS kan worden aangetoond. Daarnaast zou wachten tot data beschikbaar zijn over OS ook kunnen betekenen dat patiënten ten onrechte een effectieve behandeling wordt onthouden.

Op het moment dat langere termijn data beschikbaar komt, kan dit aanleiding zijn voor het Zorginstituut om een herbeoordeling uit te voeren.

Conclusie

Op grond van bovenstaande concludeert het Zorginstituut dat de neo-adjuvante (off-label) behandeling met ipilimumab plus nivolumab gevolgd door adjuvante behandeling bij alleen hoog risicopatiënten behoort tot de stand van de wetenschap en praktijk. Het NADINA schema geeft een klinisch relevante winst op ziektevrije overleving ten opzichte van de huidige standaardbehandeling, maar gaat wel gepaard met meer bijwerkingen. Omdat alleen hoogrisico patiënten nog adjuvante behandeling krijgen, wordt overbehandeling voorkomen. Hierdoor worden minder patiënten blootgesteld aan de ongunstige effecten die met de adjuvante behandeling gepaard kunnen gaan.

Budgetimpactanalyse (BIA)

Het Zorginstituut kiest voor een korte beschrijving van de verwachte kosten indien het NADINA schema wordt ingevoerd en vergoed. Een standaard BIA is voor deze casus minder geschikt omdat daarin geen vergelijking gemaakt wordt

tussen kosten in verschillende behandellijnen, terwijl dat in dit doelmatigheidsvraagstuk juist wel relevant is. De beroepsgroep schat in dat in Nederland circa 500 patiënten met een macroscopisch stadium III melanoom per jaar in aanmerking komen voor behandeling met het NADINA schema. Ongeveer 20% van deze patiënten zal naar verwachting het (neo)adjuvante SWOG-schema met pembrolizumab ontvangen. In totaal zullen dus naar verwachting 400 patiënten starten met het NADINA schema.

Zorginstituut Nederland
Zorg
Geneesmiddelen

Datum
30 augustus 2024

Onze referentie
2024025309

Om een inschatting te maken van de budgetimpact van het vergoeden van het NADINA schema, zal dit vergeleken moeten worden met de huidige behandelingsituatie, en de kosten daarvan. Per situatie (huidig vs. verwacht) zal een overzicht worden gegeven voor de 400 patiënten waarvan verwacht wordt dat zij anders behandeld gaan worden. Hierbij is alleen gekeken naar de geneesmiddelenkosten; enkele overige kostenposten zullen hieronder alleen tekstueel besproken worden.

Huidige situatie:

Patiënten krijgen 8 kuren pembrolizumab in de (neo)adjuvante setting. De patiënt krijgt elke 6 weken 400mg pembrolizumab toegediend via intraveneuze infusie. De apotheekinkoopprijs (AIP) van pembrolizumab bedraagt €2.624,37 per flacon met 100mg pembrolizumab. Per toediening zijn 4 flacons nodig waarmee de kosten per toediening €10.497,48 bedragen. Per patiënt kost de behandeling in totaal $8 \times €10.497,48 = €83.979,84$.

Totale kosten huidige situatie: alle 400 patiënten worden behandeld met pembrolizumab à €83.979,84 per patiënt. De totale kosten bedragen €33.591.936,00 per jaar.

Verwachte situatie o.b.v. het NADINA schema:

Patiënten krijgen in de neo-adjuvante setting twee kuren ipilimumab/nivolumab. Het gaat daarbij om 80mg ipilimumab en 240mg nivolumab per kuur. Vervolgens heeft 59% van de patiënten geen aanvullende adjuvante behandeling meer nodig, en 41% wél. Deze adjuvante behandeling bestaat uit 11 kuren nivolumab monotherapie (met een interval van 4 weken). Per toediening wordt 480mg gegeven.

De AIP voor een flacon met 50mg ipilimumab bedraagt €3.268,49. De AIP voor een flacon met 240mg nivolumab bedraagt €2.430,15. Voor de neo-adjuvante fase wordt per toediening uitgegaan van 2 flacons ipilimumab en 1 flacon nivolumab. De totale kosten voor de neo-adjuvante fase komen daarmee op €17.934,26 per patiënt.

Voor de adjuvante fase (11 kuren) zijn per toediening 2 flacons met nivolumab nodig. De totale kosten voor deze fase bedragen daarmee €53.463,30 per patiënt.

Totale kosten verwachte situatie: alle 400 patiënten worden neoadjuvant behandeld met ipilimumab/nivolumab à €17.934 per patiënt. Vervolgens wordt 41% van de patiënten nog behandeld met nivolumab monotherapie à € 53.463 per patiënt. De totale kosten voor deze patiëntenpopulatie bedragen €15.941.685 per jaar. Het gaat daarbij om €7.173.704 voor de neo-adjuvante setting (waarvan €5.229.584 voor ipilimumab en €1.944.120 voor nivolumab) en €8.767.981 in de adjuvante setting (alleen nivolumab).

Conclusie budgetimpactanalyse

Naar verwachting zal de off-label neoadjuvante behandeling met ipilimumab plus nivolumab bij patiënten met macroscopisch stadium III melanoom gepaard gaan

met een besparing van €17.650.250,80; oftewel €17,7 miljoen per jaar. Hierbij dient wel opgemerkt te worden dat er bij de berekening een aantal kanttekeningen te maken zijn:

- Er is gerekend met de AIP's. Voor nivolumab en pembrolizumab is er een geheime prijs onderhandeld. Dit betekent dat de besparing in geneesmiddelenkosten waarschijnlijk lager zal zijn.
- Er is alleen gekeken naar de kosten in de (neo)adjuvante setting, en dus niet naar de kosten van eventuele vervolgbehandelingen. Het zou kunnen dat de patiënten die behandeld worden met het NADINA schema in een later stadium (bv door langere overleving) juist voor hogere behandelkosten zullen zorgen. Dit is op dit moment echter onzeker en kan om die reden niet door het Zorginstituut doorgerekend worden.

Zorginstituut Nederland
Zorg
Geneesmiddelen

Datum
30 augustus 2024

Onze referentie
2024025309

Naast deze geneesmiddelenkosten zijn nog enkele andere aspecten relevant om te benoemen. Adjuvante melanoombehandeling heeft gevolgen voor de zorgorganisatie door bv meer schildwachtprocedures, pathologische en radiologische onderzoeken. Maar ook omdat dagbehandeling nodig is. Door de reductie in adjuvante behandelingen in het NADINA schema zal dit kosten en benodigd personeel besparen. Verder wordt door de beroepsgroep ook gewezen op het feit dat door de neoadjuvante behandeling een betere planning van de operatie kan worden bereikt, aangezien er nu vaak een wachttijd van 4-6 weken is voor een lymfklierdissectie. In de wachttijd kunnen nu 2 cycli neoadjuvant ipilimumab plus nivolumab worden gegeven.

Kosteneffectiviteit

De behandelstrategie volgens het NADINA schema bevat het geneesmiddel ipilimumab (Yervoy®). Dit geneesmiddel zit in de sluis. Het Zorginstituut heeft geen farmaco-economische analyse uitgevoerd voor deze indicatie. Daar zijn een aantal redenen voor. Het NADINA schema betreft een off-label toepassing, waarbij de fabrikant niet is betrokken. De introductie van dit schema gaat naar verwachting bovendien gepaard met een ruime kostenbesparing ten opzichte van de standaardbehandeling. Het kostenbeslag voor ipilimumab in de neoadjuvante behandeling volgens het NADINA schema bedraagt €5.229.584 per jaar. Op basis van dit kostenbeslag ziet het Zorginstituut ook geen aanleiding om een kosteneffectiviteitsanalyse uit te laten voeren: het NADINA schema verbetert de effectiviteit van de behandeling en gaat gepaard met een verlaging van de kosten.

Advies

Met de NADINA studie bij patiënten met operabel, macroscopisch stadium III melanoom is onderbouwd dat de off-label neoadjuvante behandeling met ipilimumab plus nivolumab gevolgd door een adjuvante behandeling na de operatie alleen voor hoogrisico patiënten (het zgn. NADINA schema) voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk. Het NADINA schema leidt tot een klinisch relevante winst op ziektevrije overleving. Doordat alleen hoog-risico patiënten adjuvant behandeld worden, worden minder patiënten blootgesteld aan de ongunstige effecten die met adjuvante behandeling gepaard kunnen gaan. Daarnaast worden door het NADINA schema ook kosten en middelen bespaard. Inzet volgens dit schema draagt daarmee bij aan de principes van passende zorg.

De implementatie is gewaarborgd omdat de beroepsgroep het NADINA-schema voor patiënten met operabel, macroscopisch stadium III melanoom breed ondersteunt.

Hoogachtend,


Sjaak Wijma
Voorzitter Raad van Bestuur

Zorginstituut Nederland
Zorg
Geneesmiddelen

Datum
30 augustus 2024

Onze referentie
2024025309