



# WAR CG notulen ipilimumab + nivolumab (Yervoy® + Opdivo®)

**ipilimumab + nivolumab (Yervoy® + Opdivo®), eerste bespreking**

27 september 2021

## FT-Rapport

Het gaat om de eerstelijnsbehandeling van inoperabel maligne pleuraal mesothelioom. Het effect van de behandeling van ipilimumab + nivolumab voldoet aan de PASKWIL-criteria, doordat een overlevingswinst van vier maanden werd behaald in de gehele studipopulatie met een hazardratio van 0,74. Een belangrijk discussiepunt is dat er vanuit een vooraf gedefinieerde subgroepanalyse blijkt dat voor patiënten met een non-epitheliaal tumor histologisch subtype het effect van ipilimumab+nivolumab ten opzichte van chemotherapie zeer overtuigend is, met een hazard ratio van 0,46. Voor patiënten met een epitheliaal tumor histologisch subtype (75% van de studipopulatie) is een klinisch relevant verschil op de overleving minder duidelijk (hazard ratio van 0,85). De verschillen in het relatieve effect in de histologische subgroepen is grotendeels te verklaren doordat patiënten met epitheliale tumor histologie veel minder goed responderen op chemotherapie dan patiënten met het non-epitheliale subtype. De studie was echter niet gepowerd op het aantonen van een statistisch significant verschil in (histologische) subgroepen. Geconcludeerd wordt dat ipilimumab+nivolumab bij eerstelijnsbehandeling van inoperabel maligne pleuraal mesothelioom voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk, ongeacht het histologische subtype.

## *Referenten:*

- Een belangrijk punt is hoe om te gaan met de winst die op conto komt van de circa 150 patiënten met het niet-epitheliale type die een grote overlevingswinst laten zien ten opzichte van de epitheliale groep waar er een beperkte winst is met een hazard ratio van 0,8. Als de niet-epitheliale patiënten uit de studie waren geëxcludeerd, dan was er met de overblijvende 450 patiënten met het epitheliale type waarschijnlijk geen overtuigende hazard ratio gevonden. Er wordt gestratificeerd op het epitheliale en niet-epitheliale type en er is niet gepowerd op deze subgroepanalyse.
- Strikt genomen voldoet het middel aan de stand van wetenschap en de praktijk, omdat het in de epitheliale groep even goed doet als de comparator. Met de FT-conclusie kan dus instemming gevonden worden. In de non-epitheliale groep is het evident om een combinatie van de middelen te geven, in de andere groep kan individueel gekeken worden wat de beste optie is.
- Een kanttekening is dat het een hoog bedrag is voor een situatie waar nauwelijks overlevingswinst te halen is. De fabrikant had van tevoren verschillen verwacht en vindt deze, ook omdat chemotherapie op de niet-epitheliale vorm minder effect heeft. Op basis van de stand van wetenschap en niet-aangeleverde kwaliteit

- van leven-data en op basis van vooraf gestratificeerde subvormen die een groot verschil laten zien, mist er overtuiging in de studie.
- De vraag is op welke basis ervoor gekozen wordt om toch af te wijken van de conclusie voor de inclusiecriteria, wetend dat er altijd variëteit is. Daarvoor bestaat nog niet veel precedent en dit werpt de discussie op over poweranalyses en hoe strikt deze genomen moeten worden.
  - Er is ook verschil van mening bij de respondenten ten aanzien van de beoordeling van toxiciteit in het rapport. Bij de graderingen van toxiciteit is er weinig verschil tussen de twee groepen. De SRE's zijn wat anders, maar daarvan is te beargumenteren dat het te maken heeft met het type tox dat gevonden wordt; het veld heeft immers meer ervaring met chemotherapietox dan met immunotherapietox. Het aantal meldingen van toxiciteit is waarschijnlijk ook toe te schrijven aan het feit dat patiënten langer in behandeling zijn en er meer tijd is om bijwerkingen te ontwikkelen. Ook is bekend dat patiënten die met immunotoxiciteit op immunotherapie reageren en die daarmee geholpen kunnen worden met een eerstelijnsbehandeling steroïden, vaak qua effectiviteit ook beter reageren op de behandeling. Het is dus de vraag of eerder moeten stoppen met een behandeling op basis van toxiciteit moet worden gezien als een nadelig punt.
  - De kwaliteit van leven-data is niet bij de referenten aangeleverd, dus deze is niet te beoordelen (het is in ieder geval niet duidelijk waarop deze data gebaseerd is).

Conclusie: De studie is gepowerd zoals hij was en de conclusie is daaruit voortgekomen, waardoor er geconstateerd zou kunnen worden dat de studie voldoet aan de stand van wetenschap en praktijk. Dit neemt niet weg dat een bepaalde mate van wringen gevoeld wordt door de commissie. Door wijsheid in het veld zullen bepaalde groepen toch voor chemo kiezen, maar formeel kan dat geen argument zijn om behandeling met ipilimumab+nivolumab uit te sluiten. De kwaliteit-van-leven-data is daarentegen een dermate belangrijk post-op-criterium dat besloten wordt om het FE-rapport pas te bespreken wanneer de fabrikant deze heeft aangeleverd. Het formele oordeel of de studie voldoet aan de stand van wetenschap en praktijk wordt bij dezen ook opgeschort.

#### BIA

Naar verwachting worden 394 patiënten in het derde jaar behandeld, met kosten van € 95.446 per patiënt. Dat is bijna tien keer zoveel als chemo. De conclusie is dat de analyse goed is uitgevoerd, maar dat de behandeling niet kosteneffectief is. De ICER is € 131.492 per QALY. Deze ligt rond de € 80.000 voor de gunstige behandeling en € 175.000 voor de epitheliale subgroep. In de voorlegger staan een aantal inhoudelijke vragen wat betreft de FE.

Referenten:

- Men krijgt graag inzichtelijk hoe vaak de behandeling ingezet zal worden bij de subgroep met het epitheliale subtype, aangezien dat een directe invloed heeft op de budgetimpact.
- De referenten kunnen zich verder vinden in de genoemde aannames.
- Ten aanzien van de beroepsgroep is er mogelijk een lichte daling in de patiëntenaantallen, doordat het middel minder gebruikt zou kunnen worden na een bepaald jaartal. Wellicht kan het scenario toegevoegd worden van een lichte daling van patiënten als de klinische experts dit ook signaleren.
- 100% marktpenetratie lijkt optimistisch gezien het hoge aantal stakers van de behandeling en de goede effecten van chemotherapie in de subgroep.

#### FE-rapport:

- Er wordt geadviseerd om 40% korting te geven om op € 80.000 per QALY uit te komen, maar dan is de behandeling in de subgroep van 75% nog steeds niet kosteneffectief. Dit is niet gebaseerd op significantietesten, maar op de hazard ratio in beide groepen en de onzekerheid daaromheen. Er wordt wel winst verwacht in de 75%-groep met weinig voordeel, maar die winst is onzeker en veel kleiner. Hier zou het kunnen gaan wringen tussen het FE- en het FT-deel. Hoe wordt die grens bepaald en hoe valt te rechtvaardigen dat als het gemiddelde goed is, het dan maar voor de gehele groep moet gelden?
- Ook de utiliteitsdata zijn niet toereikend; er is niet aangegeven hoe deze gemeten zijn en hoe deze verrekend zijn naar een Nederlands tarief.
- Het zorggebruik lijkt behoorlijk hoog, zoals frequente polikliniekbezoeken en CT-scans.
- Opvallend is dat er lagere kosten voor *acquisition* van ipilimumab + nivolumab en hogere kosten voor chemotherapie vermeld staan dan in de BIA.
- De klinische experts zeggen dat 60/40% mogelijk een realistischer verdeling is dan 75/25 %, wat een belangrijke opmerking in het FT-rapport is. Het is goed duidelijk te krijgen wat de werkelijke verhouding is.
- Voorts wordt afgevraagd of een *time horizon* van 20 jaar realistisch is in deze zieke populatie. De ICER wordt een stuk ongunstiger als er een kortere *time horizon* wordt toegepast in het model.
- Er is geen unaniem optimisme over de beroepsgroep en het niet voorschrijven van ipilimumab + nivolumab in de epithelioïde mesothelioomgroep. De data van de studie is nog niet rijp. Er bestaat het risico dat de beroepsgroep voor deze groep ipilimumab + nivolumab wel wil voorschrijven in de hoop dat deze patiënten in de plateaufase komen, zolang niet bewezen is dat er geen plateaufase is ontwikkeld.

*Reactie beoordelaar:* het is zinvol om bij de beroepsgroep na te vragen hoe realistisch deze de verhouding 60/40 ziet en of dat aangegeven kan worden in het model met een prijskorting die realistischer is voor Nederlands perspectief. Ook wordt nagevraagd hoe het zit met het zorggebruik. Verzocht wordt om opmerking over de verschillen in *acquisition costs* in de BIA en FT-rapport via de mail te sturen.

Conclusie: er moet nog kritisch naar zowel het FE- als het FT-rapport gekeken worden alvorens tot een formeel oordeel te kunnen komen.

## **ipilimumab + nivolumab (Yervoy® + Opdivo®), tweede bespreking**

25 oktober 2021

Zorginstituut Nederland  
Bedrijfsdiensten  
Automatisering

### FT-rapport

Ipilimumab + nivolumab bij eerstelijnsbehandeling van irresectabel maligne pleuraal mesothelioom voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk, ongeacht het histologische subtype. De registratiehouder heeft kwaliteit van leven gegevens aangeleverd. De partijen geven aan zich te kunnen vinden in de in het conceptrapport geconcludeerde meerwaarde. De CieBAG kan zich niet vinden in de conclusie, maar heeft geen nieuwe argumenten aangedragen om op basis hiervan de conclusie te veranderen. De registratiehouder kan zich niet vinden in de rapportage van de interventiegerelateerde ernstige ongunstige effecten aan de hand van de SAEs en benoemt de interventiegerelateerde graad 3-4 ongunstige effecten de enige juiste uitkomstmaat. Er is besloten om beide te rapporteren en het Zorginstituut is voornemens in gesprek te gaan met het CBG en de cieBOM over de juiste wijze van omgang met deze uitkomstmaat. Verder is het verzoek van de registratiehouder om meer nuance aan te brengen in het rapport rondom de incidentie stakers vanwege ongunstige effecten op basis van nieuwe data gehonoreerd en zijn enkele algemene op- en aanmerkingen van de registratiehouder verwerkt.

### **WAR:**

- Het blijft ergens wringen door een enorme financiële impact neer te leggen bij de grootste groep waarvan het minst wordt verwacht. Ook de cieBOM is hier vrij gemakkelijk overheen gestapt. Tevens zijn er zorgen dat de groep groter gaat zijn dan berekend wordt, omdat er inmiddels een plateau wordt gezien in de overleving. De commissie kijkt naar mogelijkheden om te adviseren om fase IV data te gaan verzamelen met bepaalde spelregels.
- Door de registratiehouder wordt gevraagd om 'geen duidelijke meerwaarde' uit het rapport te verwijderen als het gaat over het verschil tussen het epitheloïde en non-epitheloïde subtype, waarbij de commissie een suggestie heeft gedaan voor een alternatieve bewoording waarin het oordeel blijft staan.
- In het dossier wordt gemeld dat onderzoek uitwijst dat analyse van ongunstige effecten op basis van CTCAE graad van ernst informatiever is dan analyse op basis van SAEs. Echter, patiënten met SAEs zijn degenen die worden opgenomen met ernstige problemen die men wil voorkomen en het zwaarst wegen.
- Verder wordt onvoldoende fitheid als enige reden aangevoerd waarom slechts 41% van de patiënten met mesothelioom in Nederland met chemotherapie behandeld wordt. Counseling waarin wordt aangegeven dat chemotherapie zwaar is en gepaard gaat met bijwerkingen voor een beperkte winst, zou hierbij echter een belangrijke tweede reden kunnen zijn.
- De AVN en de NFK pleiten ervoor de indicatiestelling en de controles van alle patiënten in twee expertisecentra plaats te laten vinden: NKI/AvL en Erasmus.

- De CieBAG heeft opgemerkt dat pemetrexed uit patent is en heeft gevraagd of er met de SAGA afspraken ten aanzien van de behandelduur zijn/worden gemaakt (*stopping rule*). Verder raadt de CieBAG aan om voortaan met informatie uit eigen adviesraden en scopingsbijeenkomsten te werken.
- Het Zorginstituut geeft aan dat ipilimumab + nivolumab resulteert in een hoger risico op het staken van de behandeling als gevolg van ongunstige effecten, omdat dosisreductie was toegestaan en veelvuldig werd toegepast in de chemotherapie arm, terwijl in de ipilimumab + nivolumab arm geen dosisreductie was toegestaan. Op basis van het werkingsmechanisme van immunotherapie zijn dosisreducties echter niet reëel en is hier sprake van een onjuiste vergelijking. De commissie stelt voor dit deel weg te laten.
- De kwaliteit van leven gegevens lijken goed te zijn, maar zijn wel aangeleverd in een presentatie met eigen analyses welke niet peer-reviewed zijn.
- Verder blijft het wringen dat de studie niet gepowered is om een statistisch significant verschil in de subgroepen aan te tonen, maar dat er wel verschillen bestaan die ook voor de start van de studie al bekend waren. Dit komt ook nog eens naar voren in de figuren op pagina 24. Mogelijk dat zelfs uitbreiding van de epitheloïde vorm naar de totale populatie geen significant effect oplevert.
- Daarnaast lijkt het effect voor de niet-epitheloïde groep, ook al is dit slechts 22% van de studiepopulatie, overtuigend van meerwaarde te zijn en voor de epitheloïde groep van gelijke waarde. Men vraagt zich af of het argument dat de studie niet gepowered was eigenlijk wel een valide argument is. Mogelijk dat post hoc een berekening van de power gedaan kan worden. Echter is het ook mogelijk dat de poweranalyse niet adequaat is uitgevoerd.
- Verder zou het waardevol zijn om de resultaten per subgroep te presenteren om inzichtelijk te maken dat indien de behandeling voor de hele groep beschikbaar komt, het voor een grote groep niet kosteneffectief is. Dit geeft tevens draagvlak voor het geval men er uiteindelijk voor kiest om twee verschillende adviezen voor de twee subgroepen aan te dragen.
- Er wordt voorgesteld om een tweede trial voor de epitheloïde groep uit te voeren.
- Maatschappelijk weging bij het ACP.

Conclusie: ipilimumab+nivolumab voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk, maar op basis van een analyse van beide afzonderlijke subgroepen komt men tot de overweging dat ipilimumab + nivolumab voor het non-epitheloïde subtype een duidelijke meerwaarde heeft en voor het epitheloïde subtype geen evidente meerwaarde heeft.

#### BIA

De BIA is inhoudelijk niet gewijzigd ten opzichte van het vorige rapport.

Wel zal er nu een duidelijk onderscheid gemaakt moeten worden tussen de verschillende subgroepen. De kosten voor het epitheloïde type mogen niet meer zijn omdat er hier een gelijke waarde is vastgesteld ten opzichte van de standaardbehandeling.

#### FE rapport

Er is nu enkel een FE analyse nodig voor de niet-epitheloïde groep waarvoor de meerwaarde bestaat. De ICER voor deze subgroep is ongeveer € 70.000 en de behandeling zou dus kosteneffectief zijn. Verder heeft de registratiehouder de belangrijkste kritiekpunten opgelost waardoor de algemene ICER is gedaald.

#### *WAR:*

- De aangeleverde EQ-5D data bevat geen informatie per gezondheidstoestand van het model. De behandeling met ipilimumab + nivolumab geeft een betere kwaliteit van leven ten opzichte van chemotherapie, maar het is onduidelijk waar deze verschillen vandaan komen, terwijl dit wel een grote impact heeft op de ICER.
- Mogelijk dat het aantal genoemde patiënten in de BIA (41%) die in de huidige situatie chemotherapie krijgen en in de toekomst behandeld zullen worden met ipilimumab + nivolumab hoger zal uitvallen.

*ReactieZIN:* met betrekking tot de EQ-5D data lijkt het noodzakelijk de wensen in het vervolg nog specifiekere aan te geven. Verder zal er opnieuw worden gekeken naar de 41%. Het punt met betrekking tot de deterministische versus probabilistische ICER, aangeleverd per mail, zal worden meegenomen in de interne discussie.