Zorginstituut Nederland

> Retouradres Postbus 320, 1110 AH Diemen

Aan de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport
Postbus 20350
2500 EJ DEN HAAG

Zorginstituut Nederland
Onderzoek, Ontwikkeling en Geneesmiddelen
Team Geneesmiddelen

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

T +31 (0)20-7978227

Contactpersoon
Mw. A. Waal
vragen@zinl.nl

2026005500

Onze referentie
2026005500

Datum 12 maart 2026
Betreft Pakketadvies sluisgeneesmiddel ipilimumab (Yervoy®) in combinatie met nivolumab voor colorectaalcarcinoom

Geachte mevrouw Hermans,

Zorginstituut Nederland adviseert u over de beoordeling van ipilimumab (Yervoy®) in combinatie met nivolumab (Opdivo®) voor de eerstelijnsbehandeling van bepaalde patiënten met irresectabel of gemetastaseerd colorectaalcarcinoom. Aanleiding voor dit advies vormde de plaatsing van ipilimumab (Yervoy®) in de pakketsluis voor dure geneesmiddelen.
Het Zorginstituut adviseert u om ipilimumab in combinatie met nivolumab voor de behandeling colorectaalcarcinoom alleen op te nemen in het basispakket als er een kosteneffectieve prijs kan worden onderhandeld.

Colorectaalcarcinoom wordt ook wel darmkanker genoemd. Elk jaar krijgen ongeveer 12.000 mensen darmkanker in Nederland. Darmkanker komt vooral voor bij mensen van 55 tot 75 jaar. Sommige mensen genezen door behandelingen in vroege stadia van de ziekte, maar bij anderen lukt dat niet en kan de kanker verder uitzaaien in het lichaam. Dit noemen we gemetastaseerde darmkanker. Na 5 jaar is ongeveer 16% van de patiënten met gemetastaseerde darmkanker nog in leven. Van de patiënten met uitgezaaide darmkanker heeft ongeveer 15% een specifiek soort tumor waar fouten in het DNA minder goed bij worden hersteld. Dit heet een microsatellietinstabiliteit *high* (MSI-H) en/of *mismatch repair*-deficiënte (dMMR) tumor. Deze tumoren reageren matig op chemotherapie en/of doelgerichte therapie. In Nederland worden deze patiënten nu behandeld met pembrolizumab.

<u>Geregistreerde indicatie</u>
Ipilimumab (Yervoy®) is in combinatie met nivolumab (Opdivo®) geïndiceerd als eerstelijnsbehandeling van inoperabel of gemetastaseerd colorectaalcarcinoom voor de behandeling van volwassen patiënten met mismatch-repair-deficiënt (dMMR) of microsatellietinstabiliteit-hoog (MSI-H) colorectaalcarcinoom.

De combinatie van ipilimumab en nivolumab is daarnaast ook geregistreerd bij patiënten met dMMR/MSI-H colorectaalcarcinoom die al eerder zijn behandeld met fluoropyrimidine-bevattende chemotherapie. Omdat fluoropyrimidine-bevattende chemotherapie niet als eerstelijnsbehandeling wordt ingezet in de Nederlandse praktijk, wordt voor deze indicatie geen vergoeding gevraagd. Ipilimumab in combinatie met nivolumab kan ook worden ingezet bij andere vormen van kanker.

Zorginstituut Nederland
Onderzoek, Ontwikkeling en Geneesmiddelen
Team Geneesmiddelen

Datum
12 maart 2026

Onze referentie
2026005500

Claim registratiehouder
Ipilimumab (Yervoy®) heeft voor de eerder genoemde geregistreerde indicatie een meerwaarde ten opzichte van de standaardbehandeling met pembrolizumab.

Het Zorginstituut merkt hierbij op dat de termen *inoperabel* en *irresectabel* vaak door elkaar worden gebruikt. Irresectabel geeft aan dat de tumor niet operatief verwijderd kan worden, terwijl inoperabel er ook op kan duiden dat de conditie van een patiënt te slecht is om geopereerd te worden. Het Zorginstituut is, mede op basis van input van de beroepsgroep, informatie uit de klinische studie en uit de Engelstalige EMA documenten, in de beoordeling uitgegaan van de term *irresectabel.*

Pakketadvies
Het Zorginstituut adviseert u om ipilimumab in combinatie met nivolumab als eerstelijnsbehandeling van volwassen patiënten met irresectabel of gemetastaseerd dMMR/MSI-H colorectaalcarcinoom alleen op te nemen in het basispakket als de behandeling kosteneffectief kan worden ingezet. Het Zorginstituut heeft vastgesteld dat ipilimumab in combinatie met nivolumab bij deze indicatie voldoet aan het wettelijk criterium 'stand van de wetenschap en praktijk' en dat er sprake is van een meerwaarde ten opzichte van de standaardbehandeling met pembrolizumab. Ipilimumab in combinatie met nivolumab zou alleen voor kosteneffectieve prijs in het pakket moeten worden opgenomen. De daadwerkelijke prijskorting die nodig is voor ipilimumab om tot een kosteneffectieve inzet van ipilimumab in combinatie met nivolumab te komen is door vertrouwelijke prijsonderhandelingen van zowel nivolumab als pembrolizumab niet te berekenen. Het Zorginstituut heeft verschillende scenario's doorgerekend om, op basis van verschillende aannames over de werkelijke prijzen van nivolumab en pembrolizumab, een richting te geven aan de mogelijke benodigde prijskorting van ipilimumab.

Wij lichten de totstandkoming van dit pakketadvies hieronder nader toe.

Algemeen
Het Zorginstituut maakt op uw verzoek vanuit het oogpunt van het uit gezamenlijke premies betaalde basispakket, de afweging of zorg onderdeel zou moeten zijn van het verzekerde pakket.

Het Zorginstituut doet hiertoe een beoordeling aan de hand van de vier pakketcriteria[1]: effectiviteit[2], kosteneffectiviteit[3], noodzakelijkheid[4] en uitvoerbaarheid[5]. De Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) adviseert het Zorginstituut over de (wetenschappelijke) onderbouwing en de conclusie van de beoordeling. Belanghebbende partijen worden tijdens het proces geconsulteerd.

[1] Pakketbeheer in de praktijk 4 (2023). Zorginstituut Nederland, Diemen. Via www.zorginstituutnederland.nl.

[2] Beoordeling Stand van de Wetenschap en Praktijk (2023). Zorginstituut Nederland. Via www.zorginstituutnederland.nl.

[3] Rapport kosteneffectiviteit van zorg (2024) Zorginstituut Nederland, Diemen. Via www.zorginstituutnederland.nl.

[4] Noodzakelijkheid gaat zowel over de medische noodzaak als gevolg van de ernst van een ziekte voor de patiënt (ziektelast) als over de noodzaak om iets te verzekeren. Zie pakketbeheer in de praktijk 4 (2023).

[5] Het pakketcriterium uitvoerbaarheid gaat over de vraag of het haalbaar of houdbaar is om een bepaalde zorgvorm in het basispakket op te nemen. Het is dus vooral een toets op een aantal uitvoeringsaspecten zoals de zorgorganisatie, het draagvlak, ethische en juridische aspecten, budgetimpact en dergelijke. Zie pakketbeheer in de praktijk 4 (2023).

Zorginstituut Nederland
Onderzoek, Ontwikkeling en Geneesmiddelen
Team Geneesmiddelen

Datum
11 maart 2026

Onze referentie
2026005500

Integrale weging pakketcriteria

Effectiviteit

Stand van de wetenschap en praktijk

In de gerandomiseerde studie (RCT) Checkmate 8-HW is ipilimumab in combinatie met nivolumab vergeleken met pembrolizumab bij patiënten met irresectabel of gemetastaseerd dMMR/MSI-H colorectaalcarcinoom. Uit gepubliceerde studieresultaten blijkt dat de combinatiebehandeling een verlenging van de progressievrije overleving (PFS) geeft. Uit meer recente, nog ongepubliceerde data blijkt daarnaast dat dit effect op PFS zich lijkt door te vertalen in een verlenging van de algehele overleving (OS). De *hazard ratio* voor OS lijkt te voldoen aan de klinische relevantiegrens, alhoewel er onzekerheid bestaat vanwege de immaturiteit van de data. De behandeling met nivolumab monotherapie wordt hierbij als proxy voor de standaardbehandeling met pembrolizumab beschouwd. Uit een indirecte vergelijking blijkt namelijk dat de effecten van nivolumab en pembrolizumab vergelijkbaar zijn. Zowel nivolumab als pembrolizumab zijn PD1-remmers.

De combinatiebehandeling zorgt voor meer ongunstige effecten en meer patiënten die de behandeling staken vanwege de ongunstige effecten. Desondanks zijn er geen aanwijzingen dat er relevante verschillen bestaan in de gemiddelde kwaliteit van leven van patiënten die worden behandeld met ipilimumab in combinatie met nivolumab ten opzichte van de standaardbehandeling. Hierbij speelt mee dat het gaat om een toevoeging van slechts 4 cycli ipilimumab ten opzichte van de standaardbehandeling met een PD1-remmer die tot 2 jaar wordt gegeven.

Alles tezamen genomen, heeft het Zorginstituut, daarbij geadviseerd door de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR), geconcludeerd dat ipilimumab in combinatie met nivolumab bij genoemde indicatie voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk en daarbij een meerwaarde heeft ten opzichte van de standaardbehandeling met pembrolizumab.

Kosteneffectiviteit

De kosteneffectiviteitsanalyse van de registratiehouder is van voldoende kwaliteit en kan gebruikt worden voor besluitvorming. Op basis van lijstprijzen ligt de kosteneffectiviteitsschatting onder de voor deze aandoening relevant geachte referentiewaarde van €20.000 per QALY. Op basis van de lijstprijzen is er sprake van dominantie, wat betekent dat ipilimumab in combinatie met nivolumab effectiever is dan pembrolizumab bij vergelijkbare totale maatschappelijk kosten. De behandelkosten met pembrolizumab liggen op basis van lijstprijzen aanzienlijk hoger dan de behandelkosten met nivolumab. Dit lijkt echter geen realistische benadering, want de effectiviteit is vergelijkbaar en voor beide middelen geldt een financieel arrangement. Het is dus aannemelijk dat de behandelkosten van beide middelen in de werkelijkheid lager en dichter bij elkaar liggen. Omdat het Zorginstituut niet weet wat de onderhandelde prijzen zijn, zijn er verschillende scenario's uitgevoerd om een richting te kunnen geven aan de mogelijke benodigde prijskortingen van ipilimumab om te komen tot een kosteneffectieve inzet.

Wanneer bijvoorbeeld wordt aangenomen dat de daadwerkelijke behandelkosten van pembrolizumab en nivolumab lager liggen en vergelijkbaar zijn, dan blijkt ipilimumab in combinatie met nivolumab geen kosteneffectieve behandeling.

Zorginstituut Nederland
Onderzoek, Ontwikkeling en Geneesmiddelen
Team Geneesmiddelen

Datum
11 maart 2026

Onze referentie
2026005500

Indien ipilimumab in combinatie met nivolumab op basis van de werkelijke onderhandelde prijzen niet kosteneffectief is, dan moet er over de prijs van ipilimumab worden onderhandeld om te komen tot een kosteneffectieve inzet.
Uitvoerbaarheid
Budgetimpactanalyse
Het Zorginstituut schat in dat 120 patiënten per jaar met ipilimumab in combinatie met nivolumab voor genoemde indicatie worden behandeld in jaar 3 na opname in het pakket. De totale geneesmiddelkosten per patiënt per behandeling komen uit op €106.158, waarvan €23.533 voor ipilimumab en €82.625 voor nivolumab op basis van lijstprijzen. Dit resulteert in een macrokostenbeslag van €12,9 miljoen in het derde jaar. Wanneer er ook rekening wordt gehouden met substitutie van pembrolizumab komt de budgetimpact in jaar 3 op een besparing van €3,4 miljoen, omdat de lijstprijs van pembrolizumab hoger is dan die van nivolumab. De kosten van een behandeling met pembrolizumab bedragen namelijk €135.068 op basis van de lijstprijs.

Zoals eerder is genoemd, is voor zowel nivolumab als pembrolizumab een financieel arrangement afgesloten. Wanneer wordt aangenomen dat er een korting van 32% geldt voor nivolumab en dat de behandelkosten van nivolumab en pembrolizumab na prijsonderhandelingen vergelijkbaar zijn, resulteert dit in een budgetimpact van ongeveer €2,4 miljoen, wat dus enkel toegeschreven kan worden aan ipilimumab.

Gepast gebruik
Om ipilimumab in combinatie met nivolumab gepast in te zetten moet betrouwbaar getest worden op dMMR/MSI-H status. Op dit moment wordt er in de Nederlandse praktijk al getest op dMMR/MSI-H status vanwege de inzet van pembrolizumab. Ook zijn er al kwaliteitsnormen en eisen opgesteld. Laboratoria worden onafhankelijk getoetst op deze criteria. Het Zorginstituut ziet daarom geen risico's in de uitvoerbaarheid rondom de diagnostiek van deze patiënten. Wel merkt het Zorginstituut op dat er een drempel lijkt te zijn in het verwijzen van patiënten voor een bevestigende moleculaire test bij twijfel over de uitslag van de initiële immunohistochemie-test. Hier dient in de praktijk aandacht aan te worden besteed, omdat er anders een risico bestaat dat ipilimumab in combinatie met nivolumab wordt ingezet bij patiënten zonder dMMR/MSI-H status.

Hoogachtend,

M.J. Janssen
Voorzitter Raad van Bestuur

Bijlagen:
- Farmacotherapeutisch rapport
- Budgetimpactanalyse
- Farmaco-economisch rapport

Zorginstituut Nederland

Farmacotherapeutisch rapport ipilimumab (Yervoy®) in combinatie met nivolumab (Opdivo®) bij de eerstelijnsbehandeling van irresectabel of gemetastaseerd mismatch-repair-deficiënt (dMMR) of microsatellietinstabiliteit-hoog (MSI-H) colorectaal carcinoom (CRC)

Onderdeel van de initiële beoordeling van specialistische geneesmiddelen

Definitief | 16 februari 2026

Colofon

Zaaknummer	2025010711
Contactpersoon	A.van der Waal Manager Geneesmiddelen
Conctactgegevens	vragen@zinl.nl 020-7978277
Directie	Onderzoek, Ontwikkeling en Geneesmiddelen Team Geneesmiddelen

Inhoudsopgave

	Colofon	**2**
	Afkortingen	**5**
	Samenvatting	**6**
1	**Inleiding**	**7**
1.1	Aanleiding	7
1.2	Achtergronden	8
1.2.1	Aandoening	8
1.2.2	Symptomen en ernst	9
1.2.3	Prevalentie en incidentie	9
1.2.4	Standaardbehandeling of gebruikelijke behandeling	10
2	**Methode systematisch literatuuronderzoek**	**12**
2.1	Vraagstelling	12
2.1.1	PICO	12
2.1.2	Studieopzet en passend onderzoek	12
2.1.3	Uitkomstmaten en klinische relevantiegrenzen	12
2.2	Zoekstrategie	14
2.3	Selectiecriteria	14
3	**Resultaten**	**15**
3.1	Resultaten literatuursearch	15
3.2	Kenmerken geïncludeerde studies	15
3.3	Gunstige effecten interventie	17
3.3.1	Overige overwegingen	19
3.4	Ongunstige effecten	22
3.5	Ervaring	22
3.6	Toepasbaarheid	23
3.7	Gebruiksgemak	23
4	**Eindbeoordeling**	**24**
4.1	Bespreking relevante aspecten	24
4.1.1	Geregistreerde indicatie, plaatsbepaling en claim van registratiehouder	24
4.1.2	Werkingsmechanisme	24
4.1.3	Effectiviteitsargumenten	24
4.1.4	Passend onderzoek argumenten	25
4.1.5	Afweging relevante aspecten	25
4.2	Eindconclusie	26
5	**Farmacotherapeutisch Kompas**	**27**
5.1	Oud advies	27
5.2	Nieuw advies	27
	Bijlage 1: Zoekstrategie	**28**
	Bijlage 2: Overzicht geïncludeerde studies	**29**
	Bijlage 3: Overzicht geëxcludeerde studies	**30**

Bijlage 4: Overzicht gebruikte richtlijnen en standaarden **31**

Bijlage 5: Baseline tabel **32**

Bijlage 6: Beoordeling risico op bias **33**

Bijlage 7: GRADE evidence profiel **34**

Bijlage 8: Diagnostiek in Nederland **36**

Literatuur **38**

Afkortingen

Afkorting	Omschrijving
(d)MMR	Mismatch repair (deficiënt)
(m)CRC	(Gemetastaseerd) colorectaalcarcinoom
BI	Betrouwbaarheidsinterval
CHMP	*Committee for Medicinal Products for Human Use*
CSR	Clinical study report
EMA	*European medicine agency*
EORTC-QLQ C30	European Organisation for the Research of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30
EPAR	*European public assessment reports*
FACT-G	Functional Assessment of Cancer Therapy – General
FU	*Follow up*
GRADE	*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*
HR	*Hazard ratio*
IHC	Immunohistochemie
ITT	Intention to treat
IVD	In-vitrodiagnostische
MID	Minimaal klinisch relevant verschil (*minimal important difference*)
MSI-H	Microsatellietinstabiliteit-hoog
MSS	Microsatelliet stabiele
OS	Overall survival
PFS	Progressievrije overleving
RCT	Gerandomiseerd vergelijkend onderzoek
RR	Relatieve risico (*risk ratio*)
SMD	Gestandaardiseerde gemiddelde verschil (*standardized mean difference*)
SmPC	Samenvatting van de productkenmerken

Samenvatting

In dit farmacotherapeutisch rapport beschrijft Zorginstituut Nederland de inhoudelijke beoordeling van de waarde van ipilimumab (Yervoy®) in combinatie met nivolumab (Opdivo®) bij de eerstelijnsbehandeling van irresectabel of gemetastaseerd mismatch-repair-deficiënt (dMMR) of microsatellietinstabiliteit-hoog (MSI-H) colorectaal carcinoom (CRC). Ipilimumab i.c.m. nivolumab is daarbij vergeleken met pembrolizumab op de criteria gunstige effecten, ongunstige effecten, ervaring, toepasbaarheid en gebruiksgemak. Zorginstituut Nederland heeft zich hierbij laten adviseren door haar Wetenschappelijke Adviesraad (WAR).

Ipilimumab i.c.m. nivolumab voldoet aan de stand van wetenschap en praktijk bij de eerstelijnsbehandeling van irresectabel of gemetastaseerd dMMR/MSI-H CRC. De combinatiebehandeling heeft een meerwaarde ten opzichte van pembrolizumab.

Het effect van de combinatiebehandeling is onderzocht in de Checkmate 8HW studie. Dit is een fase 3 gerandomiseerde klinische studie waarin ipilimumab i.c.m. nivolumab is vergeleken met nivolumab monotherapie. De vergelijkende behandeling in de studie (nivolumab) komt niet overeen met de standaardbehandeling in Nederland (pembrolizumab). Maar, het Zorginstituut vindt dat nivolumab en pembrolizumab een vergelijkbaar effect hebben.

De combinatiebehandeling laat in Checkmate 8HW een gunstig effect op de progressievrije overleving (PFS) zien. Het vertrouwen in het bewijs is laag, omdat er veel onzekerheden bestaan. Patiënten in de studie hebben al eerder een behandeling gehad met andere middelen. In de Nederlandse praktijk zal ipilimumab in combinatie met nivolumab ingezet worden bij patiënten die nog niet eerder zijn behandeld (eerste behandellijn). Verder is het onduidelijk in hoeverre een effect op PFS zich uiteindelijk vertaalt in een effect op de overleving. In aanvullende, niet gepubliceerde analyses is er een positieve trend richting een klinisch relevante overlevingswinst te zien voor de combinatiebehandeling. Maar de data is nog immatuur, waardoor er sprake is van onzekerheid.

De veiligheid van ipilimumab i.c.m. nivolumab is niet vergelijkbaar met pembrolizumab monotherapie. Er zijn aanzienlijk meer ernstige ongunstige effecten, en stakers van de behandeling. Dit valt echter te verwachten, omdat een combinatiebehandeling wordt vergeleken met monotherapie. De kwaliteit van leven verbetert ondanks deze ongunstige effecten. De verbetering in kwaliteit van leven is ongeveer gelijk voor ipilimumab i.c.m. nivolumab en nivolumab.

Het Zorginstituut heeft veel aandacht besteed aan de vertaling van de effecten uit de studie naar de Nederlandse populatie. Het Zorginstituut concludeert dat er voldoende vergelijkbaarheid is tussen het Nederlandse testlandschap en de testen die zijn uitgevoerd in de centrale testprocedure van de studie. In de praktijk is nog wel aandacht nodig voor het uitvoeren van aanvullende testen wanneer het op basis van de standaardtesten (immunohistochemie) niet duidelijk is of er sprake is van een dMMR/MSI-H tumor. Alles tezamen genomen concludeert het Zorginstituut dat er op dit moment voldoende aanwijzingen zijn voor een gunstig effect van ipilimumab i.c.m. nivolumab voor de eerstelijnsbehandeling van irresectabel of gemetastaseerd dMMR/MSI-H CRC.

De bespreking van dit farmacotherapeutisch rapport is door de Wetenschappelijke Adviesraad van Zorginstituut Nederland afgerond in haar vergadering van 16 februari 2026.

1 Inleiding

1.1 Aanleiding

Zorginstituut Nederland beoordeelt in dit rapport de waarde van ipilimumab in combinatie met nivolumab bij de eerstelijnsbehandeling van irresectabel of gemetastaseerd mismatch-repair-deficiënt (dMMR) of microsatellietinstabiliteit-hoog (MSI-H) colorectaal carcinoom (CRC) t.o.v. de standaard- of gebruikelijke behandeling.

Ipilimumab in combinatie met nivolumab (Yervoy® + Opdivo®)
Type toedieningsvorm ipilimumab[1]: 5 mg/ml concentraat voor oplossing voor infusie *Type toedieningsvorm nivolumab[2]:* 10 mg/ml concentraat voor oplossing voor infusie
Geregistreerde indicatie[2, 1]: Ipilimumab is in combinatie met nivolumab geïndiceerd voor de behandeling van volwassen patiënten met mismatch-repair-deficiënt (dMMR) of microsatellietinstabiliteit-hoog (MSI-H) colorectaalcarcinoom in de volgende omstandigheden: - eerstelijnsbehandeling van inoperabel of gemetastaseerd colorectaalcarcinoom - behandeling van gemetastaseerd colorectaalcarcinoom na eerdere behandeling met fluoropyrimidine-bevattende chemotherapie. Voor deze indicatie wordt geen vergoeding aangevraagd, omdat fluoropyrimidine-bevattende chemotherapie niet als eerstelijnsbehandeling in de Nederlandse behandelpraktijk wordt ingezet.
Claim van de registratiehouder: Ipilimumab in combinatie met nivolumab heeft voor de eerstelijnsbehandeling van volwassen patiënten met inoperabel of gemetastaseerd dMMR of MSI-H colorectaal carcinoom een meerwaarde ten opzichte van anti-PD-1 monotherapie met pembrolizumab.
Doseringsadvies[2, 1]: De patiëntenselectie moet voor de behandeling met ipilimumab i.c.m. nivolumab op basis van MSI-H/dMMR-tumorstatus worden beoordeeld met CE-gemarkeerde in-vitrodiagnostische (IVD) hulpmiddelen met het overeenkomende beoogde doel. Wanneer geen CE-gemarkeerde IVD beschikbaar is, moet een alternatieve gevalideerde test worden gebruikt. Intraveneuze toediening van 1 mg/kg ipilimumab in combinatie met 240 mg nivolumab iedere 3 weken met een maximum van 4 doses, gevolgd door intraveneuze toediening van nivolumab als monotherapie van 240 mg iedere 2 weken of 480 mg iedere 4 weken. Voor de monotherapiefase moet de eerste dosis nivolumab 3 weken na de laatste dosis van de combinatie van nivolumab en ipilimumab worden toegediend. Het wordt aanbevolen om de behandeling met nivolumab voort te blijven zetten tot progressie van de ziekte, onaanvaardbare toxiciteit of tot 24 maanden bij patiënten zonder ziekteprogressie.
Samenstelling ipilimumab[1]: Ipilimumab is een volledig humaan anti-CTLA-4 monoklonaal antilichaam (IgG1κ), geproduceerd in de ovariumcellen van de Chinese hamster met behulp van recombinant DNA-technologie. Elke ml concentraat bevat 5 mg ipilimumab en 0,1 mmol natrium, wat overeenkomt met 2,30 mg natrium. *Samenstelling nivolumab[2]:*

Nivolumab wordt geproduceerd in ovariumcellen van de Chinese hamster met behulp van recombinant-DNA-techniek. Elke ml concentraat voor oplossing voor infusie bevat 10 mg nivolumab. Elke ml van dit concentraat bevat 0,1 mmol (of 2,5 mg) natrium.

Werkingsmechanisme:
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. Dit leidt tot een toename in de verhouding van effector T-cellen / regulerende T-cellen in de tumor en dit veroorzaakt tumorceldood.[1]

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 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. Door blokkering van de binding van PD-1 aan PD-L1 en PD-L2, vermindert nivolumab de tumorgroei.[2]

Gecombineerde nivolumab (anti-PD-1) en ipilimumab (anti-CTLA-4) gemedieerde remming resulteert in verbeterde anti-tumorresponsen in gemetastaseerd melanoom. In muriene syngene tumormodellen resulteerde duale blokkade van PD-1 en CTLA-4 in synergistische anti-tumor activiteit.[2]

Bijzonderheden:
Op 30 maart 2020 heeft de minister voor Volksgezondheid, Welzijn en Sport ipilimumab in de 'sluis' geplaatst.

De termen inoperabel en irresectabel worden vaak door elkaar gebruikt. In de Nederlandstalige SmPC wordt gesproken van inoperabele patiënten. In de Engelse SmPC wordt gesproken van irresectabele patiënten. Irresectabel geeft aan dat de tumor niet operatief verwijderd kan worden. Inoperabel kan ook duiden op patiënten die in onvoldoende conditie zijn om een operatie te ondergaan. In de beoordeling gaat het Zorginstituut uit van irresectabele patiënten.

1.2 Achtergronden

1.2.1 Aandoening

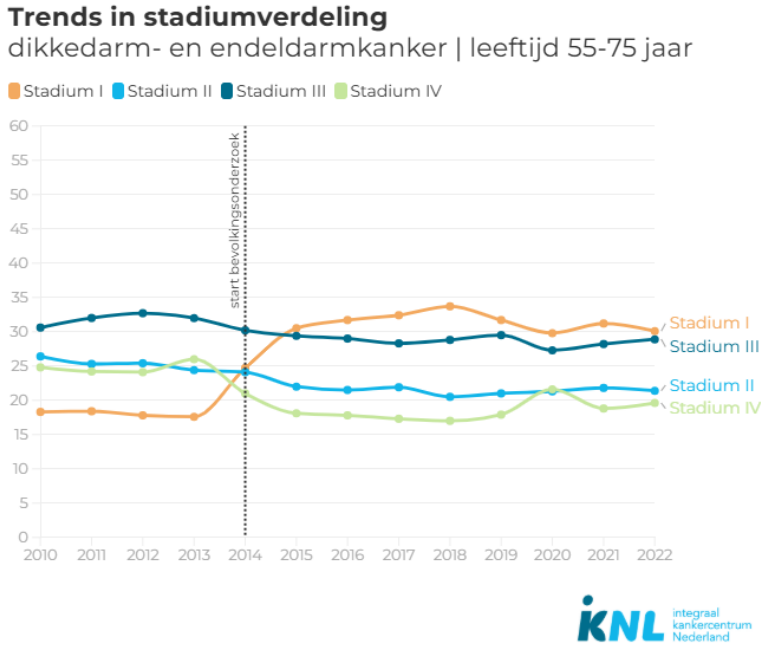
Colorectaal carcinoom (CRC) is een verzamelnaam voor tumoren die voorkomen in de dikke darm (colon) en de endeldarm (rectum). CRC begint vaak als een poliep, een bultje in de darmwand. Poliepen zijn doorgaans goedaardig. Mensen kunnen ook meerdere poliepen in hun darm hebben. Veel mensen hebben deze zonder het te weten; poliepen geven vaak geen klachten. Sommige poliepen kunnen uitgroeien tot darmkanker. Dit duurt ongeveer 15 jaar. CRC wordt afhankelijk van de uitgebreidheid van de tumor ingedeeld in 4 stadia[3]:

- Bij stadium I beperkt de darmtumor zich tot de darmwand zelf.
- Bij stadium II is de tumor door de darmwand heen gegroeid, maar niet uitgezaaid naar de lymfeklieren.
- Bij stadium III is de tumor uitgezaaid in de lokale lymfeklieren.
- Bij stadium IV is de tumor uitgezaaid naar verder gelegen lymfeklieren of andere organen en/of weefsels in het lichaam.

Tumoren worden inoperabel geacht wanneer de behandelend arts dit concludeert op basis van beeldvorming en risicofactoren. Een eenduidige definitie ontbreekt.

Sinds 2014 is in Nederland het bevolkingsonderzoek naar darmkanker ingevoerd. Het doel van het bevolkingsonderzoek is het verminderen van sterfte aan darmkanker door de ziekte in een vroeger stadium op te sporen.[4] Alle Nederlanders tussen de 55 en 75 jaar worden hiervoor uitgenodigd, omdat poliepen en tumoren in deze leeftijdsgroep vaker voorkomen.[3] Sinds de invoering van het bevolkingsonderzoek is er een verschuiving in stadium verdeling zichtbaar (zie afbeelding 1).

Afb.1. Trends in stadiumverdeling sinds de start van het bevolkingsonderzoek.[3]



CRC kan moleculair in twee hoofdgroepen worden verdeeld: *microsatelliet stabiele (MSS)* en *microsatelliet instabiele (MSI)* tumoren, ook respectievelijk *mismatch repair (MMR) proficiënte* en *MMR deficiënte* tumoren genoemd. De termen dMMR en MSI worden in de literatuur door elkaar gebruikt. MMR eiwitten zijn verantwoordelijk voor het herstellen van deleties en inserties in korte repeterende DNA-sequenties, de microsatellieten. Bij MMR deficiënte tumoren functioneren deze eiwitten minder.[5]

1.2.2 *Symptomen en ernst*

Symptomen bij CRC ontwikkelen zich vaak wanneer darmpoliepen zo groot zijn dat deze klachten veroorzaken. De meest voorkomende symptomen van CRC zijn daarom ook een verandering van de stoelgang en bloed of slijm bij de ontlasting, vermoeidheid en onverklaarbaar gewichtsverlies.[6]

In vroege stadia CRC gaat een dMMR status gepaard met betere uitkomsten op de overleving. Deze beoordeling betreft patiënten die gemetastaseerde kanker hebben. De setting is palliatief en het behandeldoel is levensverlenging met behoud van kwaliteit van leven. Het percentage patiënten met stadium IV kanker (ongeacht tumortype) dat na respectievelijk 1 jaar en 5 jaar nog in leven is bedraagt 42% en 16%.[3]

1.2.3 *Prevalentie en incidentie*

De incidentie van colorectaal carcinoom (dikke darm- en endeldarmkanker) in Nederland was 11.467 in 2020 en 11.954 in 2022 (NKR data). In 2023 kregen naar schatting 9.000 patiënten

de diagnose dikke darmkanker en circa 3.000 patiënten endeldarmkanker (NKR/IKNL data). Tot ongeveer 15% van alle CRC zijn MSI/dMMR. Dit kan sporadisch gebeuren (in 80% van de dMMR tumoren) of erfelijk zijn door het Lynch-syndroom (in 20% van de dMMR tumoren). Lynch-syndroom is een autosomaal dominante aandoening als gevolg van kiembaanmutaties die de mismatch repair eiwitten aantasten.[5]

1.2.4 Standaardbehandeling of gebruikelijke behandeling

1.2.4.1 Vigerende behandelrichtlijnen

De behandeling van dMMR CRC staat beschreven in de multidisciplinaire richtlijn 'Colorectaal carcinoom (2021)'.[7] De aanbevelingen uit deze richtlijn ten aanzien van het gebruik van geneesmiddelen zijn overeenkomstig de ESMO *'consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer'* (Van Cutsem, 2016), de NCCN guidelines colon cancer (Benson, 2018), en de guidelines van ASCO (Sepulveda, 2017).
In de Nederlandse landelijke richtlijn voor erfelijke darmkanker (versie 2.0 van 2015) wordt screening naar het Lynch-syndroom voor alle colorectaal carcinomen onder de leeftijd van 70 jaar geadviseerd. MMR/MSI status heeft daarnaast een voorspellende waarde betreffende respons op zowel adjuvante chemotherapie bij patiënten met stadium II en III colorectaal carcinoom als immuuntherapie bij patiënten met gemetastaseerde ziekte. Daarom wordt MMR/MSI bepaling geadviseerd bij keuze van behandeling in die context. Volgens de landelijke richtlijn voor erfelijke darmkanker (versie 2.0 van 2015) heeft MMR immunohistochemie de voorkeur boven MSI analyse. MSI analyse kost namelijk meer tijd, is duurder, kan niet in alle laboratoria worden uitgevoerd en stelt andere eisen aan het weefsel.[7]

Sinds 2021 is pembrolizumab monotherapie de eerstelijnsbehandeling voor dMMR mCRC. In 2021 heeft de cieBOM een positief advies uitgebracht voor pembrolizumab op basis van de resultaten uit de KEYNOTE-177 studie waarin pembrolizumab een gunstig effect op de progressievrije overleving (PFS) demonstreerde ten opzichte van chemotherapie.[7-9] Vóór de introductie van pembrolizumab werden patiënten met dMMR mCRC behandeld met chemotherapie. In Nederland was dit meestal oxaliplatine met 5-FU-bevattende chemotherapie, al dan niet in combinatie met bevacizumab. Vanaf de 2e lijn worden er geen specifieke behandelopties beschreven voor dMMR CRC die in de eerste lijn is behandeld met pembrolizumab.[10] Wel heeft het Zorginstituut in 2022 positief geadviseerd voor de off-label toepassing van nivolumab bij dMMR of MSI-H tumoren waarvoor de standaardbehandelingen geen resultaat meer bieden, of waarvoor geen standaardbehandeling bestaat of geïndiceerd is.[11] Ipilimumab in combinatie met nivolumab heeft in de ESMO richtlijn een plek naast pembrolizumab op basis van de resultaten uit de Checkmate 8HW klinische studie, en wordt verder aanbevolen als behandeling in de 2e lijn voor patiënten met dMMR CRC die niet eerder zijn behandeld met pembrolizumab.[8]

1.2.4.2 Advies cieBOM

In augustus 2025 heeft de commissie voor de beoordeling van oncologische middelen (cieBOM) van de Nederlandse vereniging voor medische oncologie (NVMO) een positief advies uitgebracht over ipilimumab i.c.m. nivolumab bij de voorliggende indicatie. In het advies is een vergelijking gemaakt tussen de combinatiebehandeling ten opzichte van chemotherapie, ondanks dat dit al jaren niet meer de standaardbehandeling is. Ten tijde van de start van de studie van ipilimumab i.c.m. nivolumab was de standaardbehandeling in Nederland namelijk nog wel chemotherapie. Volgens het advies komt de groep die in de studie behandeld is met chemotherapie overeen met de toen geldende Nederlandse praktijk. De resultaten voor de vergelijking tussen ipilimumab i.c.m. nivolumab ten opzichte van chemotherapie voldoen aan de PASKWIL2023-criteria voor palliatieve behandeling bij een mediane overleving in de controlegroep van meer dan 12 maanden voor een positief advies.[10]

Daarnaast heeft de cieBOM in augustus 2025 de plaatsbepaling van ipilimumab i.c.m. nivolumab bij de voorliggende indicatie gepubliceerd: *'Op basis van de data van de Checkmate 8HW-studie is de voorkeursbehandeling in de eerste lijn voor patiënten met een irresectabel of gemetastaseerd MSI-H/ dMMR colorectaal carcinoom nivolumab/ipilimumab. In het geval van comorbiditeit of kwetsbaarheid kan uitgeweken worden naar pembrolizumab in eerste lijn vanwege een kleinere kans op ernstige bijwerkingen.'*[12]

1.2.4.3 Vergelijkende behandeling

De vergelijkende behandeling in deze beoordeling is op basis van de huidige behandelrichtlijnen pembrolizumab. Chemotherapie wordt niet meegenomen als vergelijkende behandeling, omdat dit niet meer wordt ingezet als standaardbehandeling.

2 Methode systematisch literatuuronderzoek

2.1 Vraagstelling

Voldoet ipilimumab (Yervoy®) in combinatie met nivolumab (Opdivo®) bij de eerstelijnsbehandeling van irresectabel of gemetastaseerd mismatch-repair-deficiënt (dMMR) of microsatellietinstabiliteit-hoog (MSI-H) colorectaal carcinoom (CRC) aan de stand van de wetenschap en praktijk?

2.1.1 PICO

Tabel 1 PICO

PICO	
Patiëntenpopulatie	Volwassen patiënten met irresectabel of gemetastaseerd dMMR of MSI-H colorectaal carcinoom die niet eerder een systemische behandeling hebben gehad.
Interventie	Ipilimumab in combinatie met nivolumab
Controle-interventie	Pembrolizumab monotherapie
Cruciale uitkomsten	<u>Gunstige effecten:</u> - Overleving - Kwaliteit van leven <u>Ongunstige effecten:</u> - Incidentie ernstige ongunstige effecten - Stakers wegens ongunstige effecten
Relevante follow-up duur	72 maanden. In een real-world cohort waarin de overleving van patiënten met dMMR CRC werd onderzocht was de mediane overleving bij behandeling met chemotherapie 12,8 maanden.[13] Met de komst van pembrolizumab is de verwachting echter dat de mediane overleving aanzienlijk langer is. In een update van de KEYNOTE-177 studie met pembrolizumab was de mediane OS met pembrolizumab 77,5 maanden. De kanttekening hierbij is dat de mediane overleving in de controle-arm (chemotherapie) met 36,7 maanden ook aanzienlijk langer was dan eerder gerapporteerd in de literatuur.[14, 15]

2.1.2 Studieopzet en passend onderzoek

Uit de door het Zorginstituut gehanteerde passend onderzoeksvragenlijst komt naar voren dat gerandomiseerd, geblindeerd, en gecontroleerd onderzoek wenselijk en haalbaar is. Echter, vanwege de verschuivingen in het behandellandschap waardoor chemotherapie niet meer de standaardbehandeling is en de follow-up die nodig is, valt het niet uit te sluiten dat er alleen bewijs beschikbaar is voor een vergelijking van ipilimumab i.c.m. nivolumab ten opzichte van chemotherapie (in plaats van pembrolizumab). In het literatuuronderzoek wordt hier rekening mee gehouden.

2.1.3 Uitkomstmaten en klinische relevantiegrenzen

<u>Overleving</u>

Een cruciale uitkomstmaat voor de effectiviteit is de overlevingsduur. De voorkeur gaat uit naar het meten van de algehele overleving (OS). De OS is gedefinieerd als de tijd vanaf start behandeling tot aan overlijden.

Indien de gegevens over OS (nog) niet beschikbaar zijn of onvoldoende betrouwbaar, kan aanvullend gekeken worden naar de progressievrije overleving (PFS) als (mogelijke) surrogaatuitkomstmaat. In de beoordeling van de kwaliteit van het bewijs wordt rekening gehouden met in hoeverre de samenhang tussen de surrogaatuitkomstmaten en de cruciale uitkomst is aangetoond.

Klinische relevantiegrens:
De PASKWIL-criteria 2023 voor palliatieve behandeling van solide tumoren worden gehanteerd bij deze beoordeling. De gehanteerde klinische relevantiegrens is afhankelijk van de absolute en relatieve winst op OS. Indien, zoals in deze casus, de mediane OS naar verwachting groter is dan 12 maanden, moet de absolute winst > 16 weken zijn in combinatie met een relatieve winst van HR < 0,70, óf moet er sprake zijn van een toename van 3 jaar OS winst ≥ 10% (mits > 20% van de patiënten in de interventiegroep na 3 jaar nog in leven is).[1] Dit laatste criterium kijkt dus specifiek naar de 'staart' van de Kaplan-Meier OS-curve en is met name bedoeld voor interventies die bij een kleiner deel van de patiënten een langdurig effect geven (plateau), zoals vaak wordt gezien bij immunotherapie. Het is op dit moment echter nog onduidelijk bij welke oncologische geneesmiddelen het staartcriterium kan worden toegepast. Het criterium is in 2024 door de cieBOM toegevoegd en sindsdien één keer in een cieBOM advies toegepast,[2] en tot dusver nog niet in beoordelingen van het Zorginstituut. De CieBOM past het criterium in de beoordeling van amivantamab en lazertinib toe op het laatste punt in de Kaplan-Meier curve waarbij nog 20% van de patiënten in de actieve arm *at risk* is. Hierbij is dus niet gekeken naar het aantal patiënten wat nog *at risk* is in de controle arm en wordt ook het deel van de staart vóór en na het geïdentificeerde punt niet meegewogen. Verder wordt op basis van visuele inspectie bepaald wat het verschil in OS betreft, aangezien er geen gepubliceerde analyse voor het verschil in OS op dit specifieke punt beschikbaar is. Het Zorginstituut is van mening dat er op dit moment nog te veel onzekerheden en vragen rondom adequate en betrouwbare toepassing van dit criterium zijn, waardoor het staartcriterium vooralsnog niet in beoordelingen van het Zorginstituut als primaire klinische relevantiegrens wordt gehanteerd. De principes die ten grondslag liggen aan het staartcriterium (langdurige overleving in een kleine subgroep patiënten) worden wel meegewogen in de beoordeling.

De klinische relevantiegrens voor OS bij palliatieve behandeling en een verwachte mediane OS groter dan 12 maanden is een absolute winst > 16 weken én als relatieve winst een HR < 0,70. Het Zorginstituut hanteert deze grenzen ook voor PFS.

OS: Totale OS winst >16 weken en HR<0,70.[16]
PFS: Totale PFS winst >16 weken en HR<0,70.[16]

Kwaliteit van leven[17]
Het Zorginstituut beschouwt kwaliteit van leven als een cruciale uitkomst. Voor de generieke kwaliteit van leven zijn diverse instrumenten beschikbaar, zoals de EQ-5D (VAS) en de RAD-36/SF-36 vragenlijsten. Hierin wordt de levenskwaliteit beoordeeld in vijf dimensies, namelijk de mobiliteit, zelfzorg, gebruikelijke activiteiten, pijn/ongemak en angst/depressie. Voor kanker specifieke kwaliteit van leven zijn instrumenten beschikbaar zoals de European Organisation for the Research of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30 (EORTC-QLQ C30) of Functional Assessment of Cancer Therapy – General (FACT-G).

Klinische relevantiegrens: elk meetinstrument kent een eigen klinische relevantiegrens. Een verschil van -0,08 voor de EQ-5D wordt beschouwd als klinisch relevant voor kanker, op basis van UK-index scores. Een verandering van 7 punten op de EQ-5D-VAS score wordt als klinisch relevant beschouwd. Voor de EORTC QLQ-C30 wordt een verschil van 5-10 punten gezien door patiënten als "een kleine verandering", 10-20 punten als "een middelmatige

[1] Enkel wanneer 1) OS niet voldoet aan de criteria HR < 0,70 en > 16/12 weken, 2) OS statistisch significant is, en 3) ten minste 3-jaars OS-data beschikbaar is.
[2] Zie toepassing van het criterium in het cieBOM advies van amivantamab en lazertinib: Amivantamab en lazertinib als eerstelijnsbehandeling bij EGFR-gemuteerd lokaal gevorderd of gemetastaseerd niet-kleincellig longcarcinoom - NVMO

verandering” en >20 punten als “grote verandering” in perceptie van patiënten op lichamelijk, emotioneel en sociaal functioneren.

Voor de uitkomstmaten waarvoor geen gepubliceerde of door de beroepsgroep vastgestelde en gedragen minimal important differences (MIDs) zijn, worden de volgende waarden als uitgangspunt genomen voor het bepalen van de klinische relevantie: voor dichotome uitkomstmaten een relatief risico (RR) van 0,75 of 1,25 en voor continue uitkomsten een standardized mean difference (SMD) van 0,5. Deze waarden weerspiegelen een matig tot redelijk effect.

2.2 Zoekstrategie

Voor het verkrijgen van relevante gegevens uit wetenschappelijk onderzoek heeft het Zorginstituut in oktober 2025 een literatuursearch gedaan naar publicaties over ipilimumab in combinatie met nivolumab, pembrolizumab of chemotherapie bij eerstelijnsbehandeling van irresectabel of gemetastaseerd dMMR of MSI-H CRC. De exacte zoekstrategie is weergegeven in bijlage 1.

Verder is bij de beoordeling gebruik gemaakt van de Samenvatting van de productkenmerken (SmPC) van het registratiedossier en de European Public Assessment Report (EPAR) van de European Medicines Agency (EMA).

2.3 Selectiecriteria

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

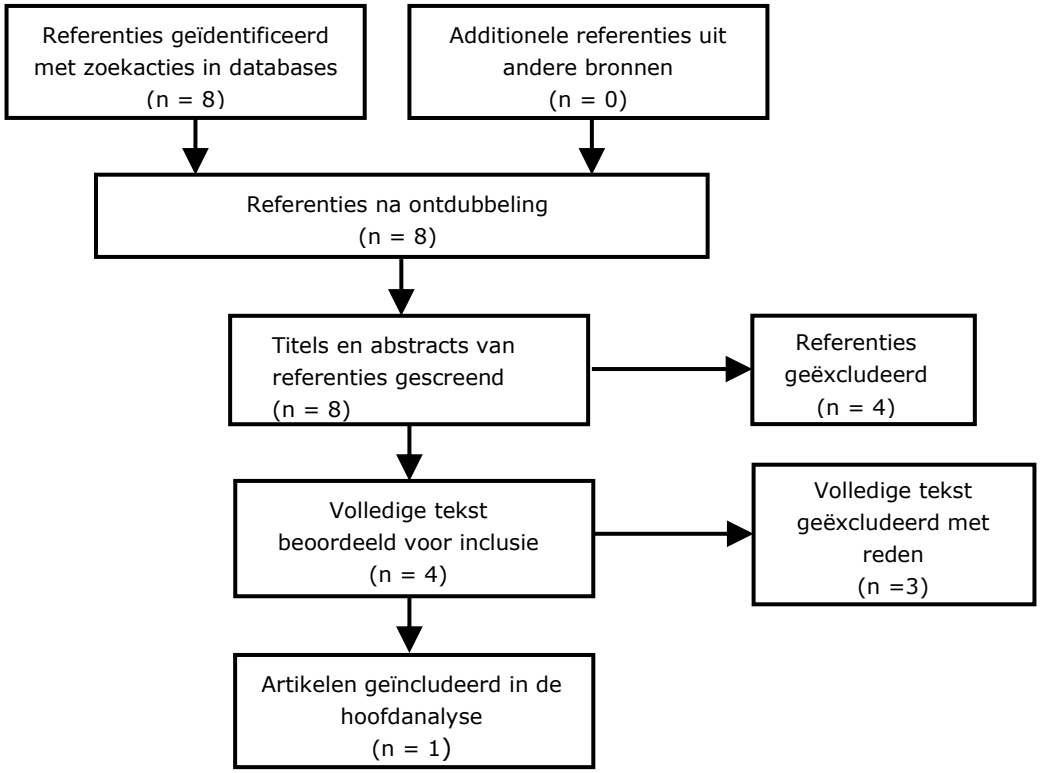
De volgende inclusiecriteria zijn gebruikt bij de selectie van artikelen:
Gerandomiseerde klinische studies, klinische studies, meta-analyses

De volgende exclusiecriteria zijn gebruikt bij de selectie van artikelen:
Posterpresentaties, abstracts

3 Resultaten

3.1 Resultaten literatuursearch

De zoekstrategie resulteert in 8 referenties, waarvan 1 gepubliceerde studie voldeed aan de inclusiecriteria. De hierna volgende PRISMA flowchart geeft het selectieproces weer.



De kenmerken van de geselecteerde studie zijn weergegeven in bijlage 2. De geëxcludeerde studies zijn weergegeven in bijlage 3. De geïncludeerde richtlijnen en overige bronnen zijn weergegeven in bijlage 4.

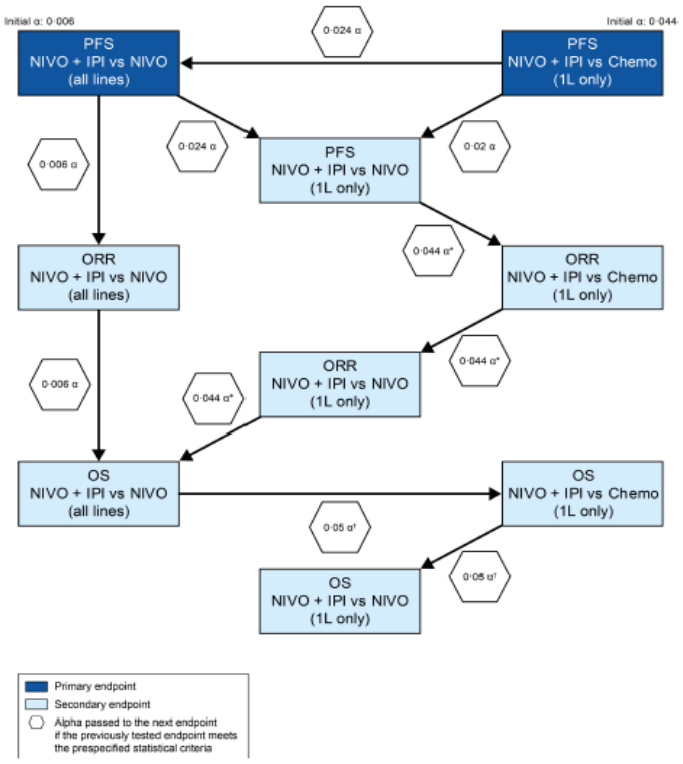
3.2 Kenmerken geïncludeerde studies

Er zijn geen gepubliceerde, direct of indirect vergelijkende studies tussen ipilimumab i.c.m. nivolumab en pembrolizumab. Er is wel een gepubliceerde klinische studie waarin ipilimumab i.c.m. nivolumab wordt vergeleken met nivolumab monotherapie en chemotherapie. De klinische experts hebben bij navraag door de registratiehouder aangegeven dat verwacht wordt dat het effect van nivolumab monotherapie en pembrolizumab monotherapie in dezelfde orde van grootte ligt. Daarnaast wordt in de plaatsbepaling van het cieBOM aangegeven dat er voldoende informatie beschikbaar is over de vergelijkbaarheid van pembrolizumab en nivolumab. De PD-1 remmers hebben namelijk dezelfde werking en worden om deze redenen als even effectief beschouwd.[12] Ten slotte wordt in het cieBOM advies voor ipilimumab i.c.m. nivolumab aangegeven dat nivolumab off-label kan worden ingezet als monotherapie bij dMMR solide tumoren bij het ontbreken van standaardtherapie.[10] Het Zorginstituut gaat daarom uit van deze directe vergelijking tussen ipilimumab i.c.m. nivolumab ten opzichte van nivolumab monotherapie.

CHECKMATE 8HW[18]

Checkmate-8HW is een fase III, gerandomiseerde open-label studie waarin de combinatie van ipilimumab i.c.m. nivolumab wordt vergeleken met nivolumab monotherapie en met chemotherapie ± bevacizumab of cetuximab. Patiënten met lokaal bevestigde, irresectabele of

gemetastaseerde MSI-H of dMMR CRC werden geïncludeerd (*intention to treat,* (ITT)-populatie). Centrale bevestiging werd vervolgens middels immunohistochemie (IHC) uitgevoerd voor de MMR-status of middels een PCR-test voor de MSI-status. Patiënten die geen of één eerdere behandeling hadden voltooid, werden gerandomiseerd (2:2:1) naar ipilimumab i.c.m. nivolumab, nivolumab monotherapie of chemotherapie ± bevacizumab of cetuximab. Voor patiënten die progressie vertoonden op chemotherapie was optionele cross-over naar de interventiegroep mogelijk.
Patiënten met twee of meer lijnen eerdere systemische behandeling werden 1:1 gerandomiseerd naar ipilimumab i.c.m. nivolumab of nivolumab monotherapie. In de publicatie van André et al., 2025, had 57% van de patiënten in de interventie- en controlearm nog geen eerdere behandeling gehad.
De studie heeft twee primaire eindpunten: progressievrije overleving (PFS) voor ipilimumab i.c.m. nivolumab versus chemotherapie in de eerstelijnssituatie, en PFS voor ipilimumab i.c.m. nivolumab versus nivolumab (in alle behandellijnen; *across lines*). PFS werd in de centraal bevestigde dMMR/MSI-H populatie (primaire effectiviteitspopulatie) volgens de RECIST versie 1.1 criteria bepaald door geblindeerde onafhankelijke centrale review. Secundaire eindpunten, waaronder OS, werden middels een hiërarchische testprocedure onderzocht in de primaire effectiviteitspopulatie, zoals weergegeven in afbeelding 2. Alle overige eindpunten, waaronder de eindpunten in de ITT-populatie (alle patiënten met een lokaal bevestigde dMMR/MSI-H tumor), waren geen onderdeel van de formele testprocedure en zijn daarom uitsluitend beschrijvend geanalyseerd. Patiënten in de interventiegroep werden maximaal 24 maanden behandeld. De studie is nog niet afgerond.



All endpoints listed in the figure are tested in the centrally confirmed MSI-H/dMMR study population. *Alpha passed to the next endpoint if the previously tested endpoint meets the prespecified statistical criteria will be 0·02 α if PFS for NIVO + IPI vs NIVO (all lines) does not meet the prespecified statistical criteria at its interim analysis. †Alpha passed to the next endpoint if the previously tested endpoint meets the prespecified statistical criteria will be 0·006 α if PFS for NIVO + IPI vs Chemo (1L only) does not meet the prespecified statistical criteria at its interim analysis or 0·02 α if PFS for NIVO + IPI vs NIVO (all lines) does not meet the prespecified statistical criteria at its interim analysis.

Afb.2: Hiërarchische testprocedure Checkmate 8HW

Bijlage 5 geeft een overzicht van de baselinekenmerken van de geïncludeerde studies.

3.3 Gunstige effecten interventie

Het risico op bias van de studies is beoordeeld aan de hand van een vragenlijst passend bij de onderzoeksopzet. In dit rapport is de volgende checklist gebruikt: Cochrane risk of bias tool.

De beoordeling van het risico op bias staat in bijlage 6. De effecten van de interventie en de kwaliteit van de evidence zijn samengevat in het *GRADE evidence* profiel (bijlage 7). De kwaliteit van de evidence is beoordeeld aan de hand van de GRADE methode. Bij GRADE wordt de kwaliteit van bewijs per uitkomstmaat bepaald, en is, naast risk of bias, een aantal factoren van belang: inconsistentie, indirect bewijs, onnauwkeurigheid en publicatiebias. Wanneer één of meer van deze factoren aanwezig zijn, kan de kwaliteit van bewijs met één of twee niveaus per uitkomstmaat worden verlaagd. Dit resulteert in een gradering van de kwaliteit van bewijs: deze kan hoog, middelmatig, laag of zeer laag zijn.

In Checkmate-8HW worden resultaten voor verschillende populaties (ITT vs effectiviteit, first-line vs. across lines) gepresenteerd. Idealiter gaat het Zorginstituut uit van de ***first-line effectiviteitspopulatie.*** In de Nederlandse praktijk zullen patiënten namelijk in de eerste lijn behandeld worden met de combinatiebehandeling. Om te beoordelen welke populatie (ITT vs. effectiviteit) het meest aansluit op de Nederlandse praktijk heeft het Zorginstituut uitvraag gedaan bij de beroepsgroep[3]. De ITT populatie bestaat namelijk uit patiënten die enkel op basis van een lokale test geclassificeerd waren als dMMR/MSI-H, en de effectiviteitspopulatie bestaat uit patiënten die vervolgens ook de centrale bevestiging van de dMMR/MSI-H status hadden. Op basis van de input van de beroepsgroep concludeert het Zorginstituut dat de concordantie van de testen die in Nederland worden uitgevoerd voor het bepalen van de dMMR/MSI-H status voldoende vergelijkbaar is met de centrale testen die in de studie zijn afgenomen (zie voor een verdere uiteenzetting bijlage 8).

In de publicatie van André et al., 2025, zijn geen resultaten gepresenteerd voor de first-line populatie. Het Zorginstituut gaat in de hoofdanalyse daarom uit van de resultaten uit de ***across-lines effectiviteitspopulatie.*** Dit sluit dus niet helemaal aan bij de PICO, aangezien er vergoeding wordt gevraagd voor de inzet van ipilimumab i.c.m. nivolumab als behandeling in de eerste lijn. De resultaten voor de eerstelijnspopulatie zijn vooralsnog alleen gepubliceerd voor de vergelijking met chemotherapie. De registratiehouder heeft daarnaast aanvullende gegevens aangeleverd in de vorm van een *clinical study report (CSR)* voor de vergelijking in de eerste lijn. Deze zullen als ondersteunend bewijs worden meegenomen.

<u>Overleving</u>

OS
OS is in de Checkmate 8HW studie een secundair eindpunt dat meegenomen wordt in de hiërarchische testprocedure. In de publicatie van André et al., 2025, zijn de gegevens voor OS nog gemaskeerd. Vanwege het ontbreken van gegevens over het effect van ipilimumab i.c.m. nivolumab op OS is het noodzakelijk om te kijken naar het effect op PFS als mogelijke voorspeller voor de overleving.

PFS als surrogaatuitkomstmaat voor de overleving
Om te kunnen oordelen of PFS een valide surrogaat is voor de overleving, heeft het Zorginstituut een literatuuronderzoek uitgevoerd. Er zijn geen peer-reviewed artikelen gepubliceerd waarin de relatie tussen PFS en OS is onderzocht voor PD-1/PDL-1 remmers bij dMMR/MSI-H mCRC. Het is dus niet bekend of een klinisch relevant voordeel in PFS zich in deze populatie ook vertaalt naar een klinisch relevant voordeel in OS. Daarom is er bij de GRADE-beoordeling van PFS sprake van een ernstig risico op 'indirect bewijs' door het gebruik van een surrogaatuitkomstmaat.

[3] Nederlandse Vereniging voor Medische Oncologie (NVMO), Nederlandse Vereniging voor Pathologie (NVVP)

In figuur 3 is de KM-curve weergegeven voor PFS in de effectiviteitspopulatie (*across lines)*. In totaal waren er 82/352 (23%) events in de interventiearm en 137/351 (39%) in de controlearm na een mediane follow-up van 47,0 maanden [*Interquartile range (IQR):* 38,4 – 53,2). De mediane PFS was niet bereikt [95%-BI: 53,8–NE] in de interventiearm en 39,3 maanden [95%-BI: 22,1–NE] in de controlearm. Het absolute verschil in PFS is niet te bepalen, maar gezien het beloop van de KM-curves is het aannemelijk dat dit verschil meer dan 16 weken is. De bijbehorende HR is 0,62 [95%-BI: 0,48–0,81]. De puntschatter ligt onder de klinische relevantiegrens van PASKWIL maar het betrouwbaarheidsinterval kruist deze grens (HR<0,7 en absolute PFS winst > 16 weken). De kwaliteit van het bewijs is laag door onnauwkeurigheid en er is sprake van een ernstig risico op indirect bewijs. Dit komt door het gebruik van een surrogaat en ook komt de studiepopulatie (across lines) niet goed overeen met de Nederlandse doelpopulatie (behandeling in de eerste lijn). Ondanks dat de resultaten afkomstig zijn van de *across lines* populatie, ziet het Zorginstituut geen reden om hier aanvullend voor af te waarderen voor indirect bewijs. In de studie was namelijk 57% van de populatie wel een eerstelijnspatiënt en de nog ongepubliceerde analyses van de eerstelijnspopulatie komen redelijk overeen met de resultaten voor de *across lines* populatie.

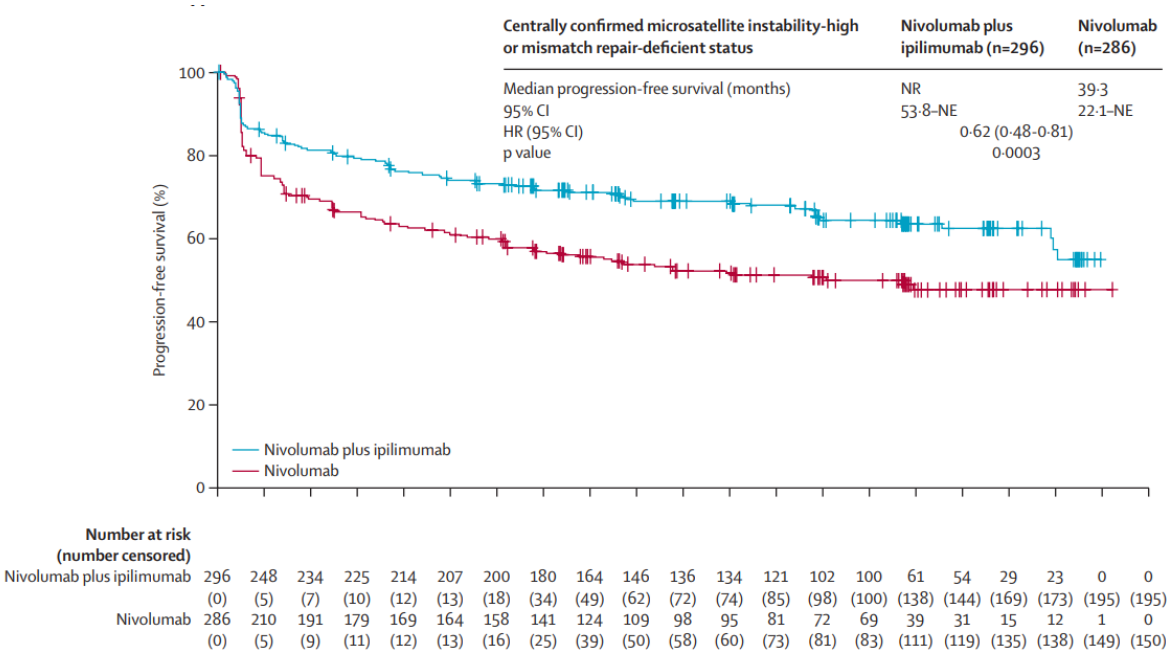


Fig.3: KM-curve voor PFS in de across lines effectiviteitspopulatie.[18]

GRADE-conclusie: Ipilimumab i.c.m nivolumab heeft mogelijk (bewijs van lage kwaliteit) een klinisch relevant effect op de overleving.

Kwaliteit van leven

In Checkmate 8HW is de kwaliteit van leven gemeten middels EORTC QLQ-C30. De gemiddelde verandering in *global health score* (GHS) voor de across lines effectiviteitspopulatie is weergegeven in figuur 4. Voor het verschil tussen de groepen zijn geen cijfers gerapporteerd. Uit de grafiek valt echter op te maken dat er in beide armen een verbetering van de kwaliteit van leven optreedt ten opzichte van baseline. Deze blijft echter onder de klinische relevantiegrens (MID van 10 punten verbetering of verslechtering) voor beide armen. Het verschil tussen beide armen is dan ook zeer beperkt.

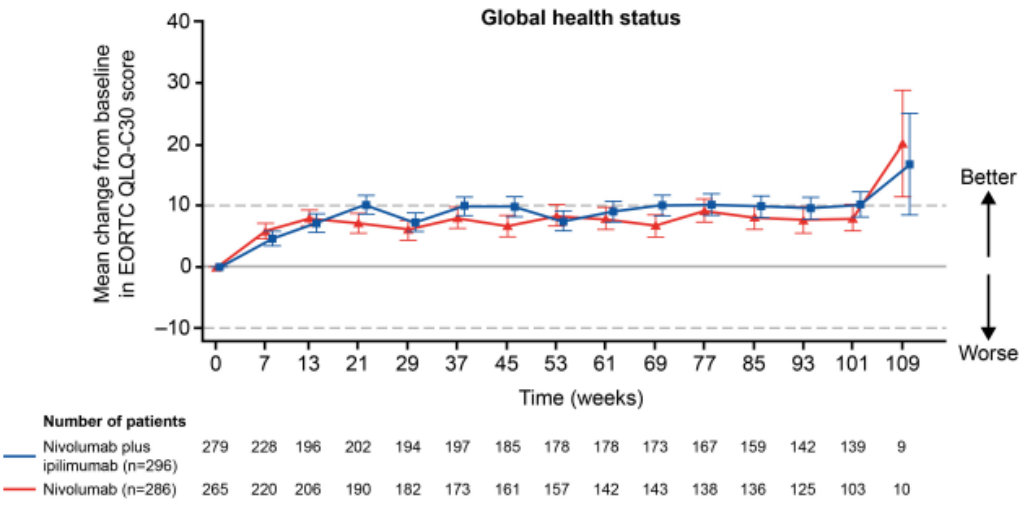


Fig.4: Gemiddelde verandering in GHS in de *across lines* effectiviteitspopulatie van Checkmate 8HW.[18]

GRADE-conclusie: Over het effect van ipilimumab i.c.m. nivolumab ten opzichte van nivolumab op de kwaliteit van leven kan geen GRADE-conclusie worden getrokken. Op basis van de beperkte gepubliceerde resultaten verwacht het Zorginstituut dat er geen klinisch relevante verbetering of verslechtering optreedt.

3.3.1 Overige overwegingen

3.3.1.1 Aanvullend bewijs

Zoals in de hoofdanalyse genoemd staat, is er sprake van een lage kwaliteit van bewijs voor de effecten van ipilimumab i.c.m. nivolumab op de overleving. Daarom neemt het Zorginstituut aanvullend bewijs mee.

Ten eerste heeft de registratiehouder aanvullende analyses aangeleverd voor de ***first-line effectiviteitspopulatie*** uit de Checkmate-8HW studie in de vorm van een CSR. Deze *first-line* populatie komt, zoals eerder beschreven, beter overeen met de Nederlandse doelpopulatie. De CSR bevat de finale analyse van de PFS gegevens voor de eerstelijnsbehandeling met ipilimumab i.c.m. nivolumab en geüpdatete gegevens voor de PFS *across lines*, en andere secundaire eindpunten die voor het eerst getest worden, waaronder OS. In deze CSR was de mediane follow-up 55 maanden (ten opzichte van 47 maanden voor de gepubliceerde analyse). Een overzicht van de resultaten is weergegeven in tabel 2. De effectschatters voor PFS en OS liggen in beide populaties onder de klinische relevantiegrens. De resultaten voor de *first line* populatie zijn minder uitgesproken dan voor de gehele populatie: de betrouwbaarheidsintervallen zijn breder en de puntschatter ligt dichter bij de klinische

relevantiegrens. Dit kan echter ook deels veroorzaakt worden door een verschil in *sample size* (341 totaal in de 1e lijn t.o.v. 582 in alle lijnen).

Tabel 2. Overzicht uitkomsten uit de CSR (data cut-off 30 april 2025). *OS voor de across lines effectiviteitspopulatie was onderdeel van de formele testprocedure, maar de p-waarde (0,000716) van de hypothese kon niet verworpen worden en de resultaten voor OS blijven daarom voorlopig gemaskeerd.

Uitkomst	Across lines effectiviteits-populatie	First-line effectiviteits-populatie
PFS	**Ipi/nivo:** Events 103/296 (34,8%) Mediaan niet bereikt [95%-BI: 53,62 - niet bereikt] **Nivo**: Events 140/286 (49,0%) Mediaan 44,25 maanden [95%-BI: 22,11 – niet bereikt]	**Ipi/nivo:** Events 53/171 (31,0%) Mediaan niet bereikt [95%-BI: 55,16 - niet bereikt] **Nivo:** Events 70/170 (41,2%) Mediaan 60,78 maanden [95%-BI: 32,82 – niet bereikt]
HR	0,62 [95%-BI: 0,48-0,80]	0,69 [95%-BI: 0,48-0,99]
OS*	**HR** ligt onder de klinische relevantiegrens, statistisch significant effect. Het verschil in 3-jaar overlevingswinst is 12% (81% vs. 69%)	**HR** ligt onder de klinische relevantiegrens, maar geen statistisch significant effect. Het verschil in 3-jaar overlevingswinst is meer dan 10%.

Verder worden de gepubliceerde effecten op de ORR uit Checkmate 8HW ook meegenomen. De interpretatie van deze resultaten wordt echter bemoeilijkt doordat deze alleen in de across lines populatie zijn gerapporteerd. De ORR in de interventiearm was daarbij 71%, waarvan 90/296 (30%) patiënten een complete respons en 119/296 (40%) een partiële respons behaalde. In de controlearm was de ORR 58%, waarbij 80/286 (28%) een complete respons en 85/286 (30%) een partiële respons behaalde. Het verschil tussen de groepen (13%) is statistisch significant. Het is echter niet bekend of een klinisch relevant voordeel in ORR zich in deze populatie ook vertaalt naar een klinisch relevant voordeel in OS, aangezien de relatie tussen ORR en OS niet onderzocht is.

Ten slotte wordt de gepubliceerde retrospectieve multinationale cohortstudie van Nasca et al., 2025 meegenomen.[19] In deze studie zijn data uit verschillende bronnen (real-world studies, klinische studies, ziekenhuisdatabases, *compassionate use* programma's) verzameld om het effect van ipilimumab i.c.m. nivolumab in de eerste lijn te vergelijken met immuuncheckpointremmers monotherapie of chemotherapie, al dan niet met bevacizumab of cetuximab. Op basis van de *inverse probability of treatment weighting (IPTW)* is er getracht eventuele verschillen in baseline karakteristieken te verkleinen. Uitkomsten waren o.a. PFS, OS en ORR. Patiënten behandeld met de combinatiebehandeling in de eerste lijn hadden betere PFS en OS uitkomsten dan patiënten behandeld met immuuncheckpointremmers monotherapie: de IPTW-aangepaste HR voor PFS was 0,58 [95%-BI: 0,35-0,97] en de IPTW-aangepaste HR voor OS was 0,61 [95%-BI:0,33-1,14].[19]

3.3.1.2 Naïeve indirecte vergelijking tussen nivolumab monotherapie en pembrolizumab

In de hoofdanalyse is uitgegaan van de directe vergelijking tussen ipilimumab i.c.m. nivolumab ten opzichte van nivolumab monotherapie. Hierbij is nivolumab als proxy gebruikt voor pembrolizumab. Om deze assumptie te ondersteunen, heeft het Zorginstituut aanvullend gekeken naar de vergelijkbaarheid van nivolumab monotherapie (gebaseerd op de Checkmate 8HW[18] studie) en pembrolizumab monotherapie (gebaseerd op de Keynote-177[15] studie). Uiteraard dient bij deze vergelijking de kanttekening geplaatst te worden dat het een naïeve

indirecte vergelijking betreft. Ook worden de resultaten voor de across lines populatie uit Checkmate 8HW vergeleken met de first line populatie uit Keynote 177.
In tabel 3 is een overzicht te vinden van de vergelijking van beide geneesmiddelen op effectmaten. Ondanks de verschillen in studiepopulaties wat betreft behandellijn en het al dan niet lokaal of centraal bevestigen van de dMMR/MSI-H status, laat de tabel zien dat een vergelijkbaar effect van nivolumab monotherapie en pembrolizumab monotherapie aannemelijk is. Dit is in lijn met de uitspraken van de klinische experts en de beroepsgroep.

Tabel 3. Uitkomsten nivolumab monotherapie (lokaal bevestigd) en pembrolizumab monotherapie. IQR: interquartile range *betreft de resultaten van de patiënten met een centraal bevestigde dMMR/MSI-H status.

	Nivolumab monotherapie *across lines* (Checkmate 8HW)	**Pembrolizumab monotherapie *first line* (Keynote 177)**
Mediane follow-up	47 maanden [IQR: 38,4 – 53,2]	44,5 maanden [IQR: 39,7–49,8]
OS	Niet bekend	Mediane OS niet bereikt [95%-BI: 49,2-niet bereikt]
PFS	Mediane PFS 18,4 maanden [95%-BI: 9,2 – 28,2]	Mediane PFS 16,5 maanden [95%-BI: 5,4 – 38,1]
ORR	58%* [95%-BI: 52 – 64]	45,1% [95%-BI: 37,1 – 53,3]
Kwaliteit van leven	Niet gerapporteerd	-5,63 punten in week 18

3.3.1.3 *Irresectabele patiënten*

De vergoedingsaanvraag betreft niet alleen patiënten met gemetastaseerde CRC, maar ook patiënten met irresectabele CRC. Hoewel dit in de inclusiecriteria van Checkmate 8HW was opgenomen, zijn er uiteindelijk geen patiënten geïncludeerd die irresectabel zijn. Hierbij speelt ook een rol dat er geen eenduidige definitie bestaat voor het vaststellen van een irresectabel carcinoom. Dat er geen irresectabele patiënten zijn geïncludeerd ondanks dat de inclusiecriteria dit wel toelaten, was ook relevant bij Keynote 177 (pembrolizumab). In de EPAR van ipilimumab wordt aangegeven dat de indicatie van pembrolizumab daarom versmald is naar de gemetastaseerde patiënten. Voor de combinatiebehandeling van ipilimumab i.c.m. nivolumab wordt echter aangegeven dat extrapolatie van data naar de irresectabele groep mogelijk is op basis van een door de beroepsgroep geïnitieerde studie waarin de combinatiebehandeling van ipilimumab en nivolumab neoadjuvant wordt toegediend.[20, 21] Uit deze studie (NICHE-2) blijkt dat het aandeel patiënten dat een complete pathologische respons bereikte hoog is bij de neo-adjuvante toediening van de combinatiebehandeling. Daarnaast wordt in de EPAR aangegeven dat de NCCN richtlijnen immuuntherapie adviseren bij irresectabele patiënten met dMMR/MSI-H CRC. Het is volgens EMA daarom voldoende aannemelijk dat ipilimumab i.c.m. nivolumab ook bij irresectabele patiënten een gunstig effect teweeg zal brengen. De beroepsgroep heeft daarnaast aangegeven dat er geen klinisch relevant verschil in patiënteigenschappen te verwachten is tussen patiënten met irresectabele en gemetastaseerde dMMR/MSI-H CRC. De behandeling van irresectabele en gemetastaseerde CRC zonder dMMR/MSI-H mutatie is immers ook gelijk.

3.3.1.4 *Optimale behandelduur*

In de Checkmate 8HW studie worden de interventie- en controlegroepen behandeld tot progressie of tot 24 maanden. Er zijn echter ook signalen dat het doorbehandelen tot maximaal 24 maanden niet altijd noodzakelijk is. Zo is in de retrospectieve cohortstudie van Taieb et al. (2025) onderzocht wat het effect is van eerder stoppen (behandelduur < 395 dagen) ten opzichte van doorbehandelen op de overleving bij patiënten met dMMR/MSI-H mCRC. Alhoewel het een observationeel onderzoek betreft, wordt er geen verschil in PFS (HR: 0,92, 95%-BI: 0,60 – 1,40, p=0,69) en OS (HR: 1,15, 95%-BI: 0,66 – 1,99, p=0,62) gevonden na een mediane follow-up van 44 maanden.[22]

3.4 Ongunstige effecten

De bijwerkingenprofielen van ipilimumab i.c.m. nivolumab en pembrolizumab zijn niet vergelijkbaar. De combinatiebehandeling leidt vaker tot bijwerkingen. Dit valt echter te verwachten gezien het een combinatiebehandeling is ten opzichte van monotherapie. In de SmPC wordt het bijwerkingenprofiel gerapporteerd voor ipilimumab in combinatie met nivolumab (met of zonder chemotherapie) op basis van een gepoolde dataset bij verschillende tumortypes (n=2.626). In deze dataset waren de meest voorkomende bijwerkingen vermoeidheid (47%), diarree (35%), rash (37%), misselijkheid (27%), pruritus (29%), skeletspierstelselpijn (26%), pyrexie (23%), verminderde eetlust (22%) en hoesten (21%). De veiligheid van pembrolizumab als monotherapie is onderzocht in klinische studies bij 7.631 patiënten met verschillende tumortypes en in vier verschillende doseringen. In deze dataset waren de meest frequente bijwerkingen vermoeidheid (31%), diarree (22%) en misselijkheid (20%).[23, 2, 1]

Incidentie ernstige ongunstige effecten

De incidentie van ernstige ongunstige effecten uit de Checkmate 8HW studie zijn niet gerapporteerd in de publicatie van André et al. Wel is de incidentie gerapporteerd van de *interventiegerelateerde* ernstige ongunstige effecten. Deze kwamen voor bij 65/352 (18%) patiënten in de interventiearm en bij 29/351 (8%) in de controlearm. De meest gerapporteerde ongunstige effecten die in beide armen voorkwamen waren pruritus en diarree. De door het Zorginstituut bepaalde RR is 2,24 [95%-BI: 1,48 – 3,37]. Verder waren er 2/352 (1%) interventiegerelateerde sterfgevallen in de interventiearm en 1/351 (<1%) in de controlearm.

GRADE-conclusie: Ipilimumab i.c.m. nivolumab resulteert in een aanzienlijk klinisch relevante verhoging van de kans op ernstige ongunstige effecten (bewijs van hoge kwaliteit).

Percentage stakers als gevolg van ongunstige effecten

In Checkmate 8HW is het aantal stakers als gevolg van ongunstige effecten niet gerapporteerd. Wel is het aantal stakers als gevolg van *interventiegerelateerde* ongunstige effecten gerapporteerd. Deze kwamen voor bij 48/352 (14%) patiënten in de interventiearm en 21/351 (6%) patiënten in de controlearm. De door het Zorginstituut bepaalde RR is 2,28 [95%-BI: 1,39 – 3,72].

GRADE-conclusie: Ipilimumab i.c.m. nivolumab resulteert in een aanzienlijk klinisch relevante verhoging van het staken van de behandeling als gevolg van ongunstige effecten (bewijs van hoge kwaliteit).

3.5 Ervaring

De ervaring met ipilimumab in combinatie met nivolumab en pembrolizumab is weergegeven in tabel 2. Zowel de combinatiebehandeling als pembrolizumab zijn al langer op de markt en worden bij verschillende indicaties ingezet.

Tabel 2: Ervaring met ipilimumab in combinatie met nivolumab vergeleken met pembrolizumab

	ipilimumab in combinatie met nivolumab	***pembrolizumab***
beperkt: < 3 jaar op de markt of < 100.000 voorschriften (niet-chronische eerstelijnsbehandeling van irresectabel of gemetastaseerd mismatch-repair-deficiënt (dMMR) of microsatellietinstabiliteit-hoog (MSI-H) colorectaal carcinoom (CRC))/20.000 patiëntjaren (chronische medicatie)		

voldoende: ≥ 3 jaar op de markt, en > 100.000 voorschriften/20.000 patiëntjaren	x	x
ruim: > 10 jaar op de markt		

3.6 Toepasbaarheid

Uitgebreide informatie over de toepasbaarheid is te vinden in de SmPC. Beide geneesmiddelen zijn even breed toepasbaar. Er zijn waarschijnlijk geen relevante verschillen in contra-indicaties, interacties, waarschuwingen en voorzorgen en het gebruik bij specifieke patiëntpopulaties. Een verschil is dat bij combinatiebehandeling van ipilimumab en nivolumab patiënten voortdurend én tot ten minste 5 maanden na de therapie moeten worden gemonitord op cardiale en pulmonale bijwerkingen. Verder moeten patiënten die antistollingsmiddelen gebruiken nauwkeurig gecontroleerd worden bij behandeling met ipilimumab aangezien antistollingsmiddelen het risico op gastro-intestinale bloeding kunnen verhogen en gastro-intestinale bloeding ook een bijwerking is van ipilimumab.

3.7 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 pembrolizumab.

	Ipilimumab in combinatie met nivolumab	***Pembrolizumab***
Toedieningswijze	Intraveneuze infusie gedurende 30 minuten	Intraveneuze infusie gedurende 30 minuten
Toedieningsfrequentie	Gedurende de eerste 15 weken elke 3 weken (4 keer zowel ipilimumab als nivolumab en 1 keer alleen nivolumab) gevolgd door nivolumab elke 2 weken of 4 weken tot maximaal 24 maanden	Elke 3 weken (200 mg) of elke 6 weken (400 mg) tot maximaal 24 maanden

4 Eindbeoordeling

4.1 Bespreking relevante aspecten

4.1.1 Geregistreerde indicatie, plaatsbepaling en claim van registratiehouder

Ipilimumab i.c.m. nivolumab is geregistreerd voor de eerstelijnsbehandeling van irresectabel of gemetastaseerd dMMR/MSI-H colorectaal carcinoom. In het huidige behandellandschap wordt pembrolizumab ingezet als standaardbehandeling in de eerste behandellijn, en nivolumab kan eventueel off-label worden toegepast bij deze indicatie in latere lijnen. De registratiehouder claimt een meerwaarde van ipilimumab i.c.m. nivolumab ten opzichte van pembrolizumab.

4.1.2 Werkingsmechanisme

Ipilimumab, nivolumab en pembrolizumab behoren allen tot de groep van de monoklonale antilichamen bij maligniteiten en vallen in de categorie immunotherapie. Ipilimumab is een cytotoxische T-lymfocyten antigeen-4 (CTLA-4) remmer en nivolumab en pembrolizumab zijn geprogrammeerde celdood-1 (PD-1) remmers.

4.1.3 Effectiviteitsargumenten

In de beoordeling is uitgegaan van de resultaten uit de fase III, open-label Checkmate 8HW studie. In deze studie werd onderscheid gemaakt tussen een lokaal (ITT-populatie) vs. centraal (effectiviteitspopulatie) bevestigde dMMR/MSI-H status, en tussen first line vs. across lines patiënten. De effectiviteitspopulatie komt op basis van afstemming met verschillende partijen naar verwachting het meest overeen met de doelpopulatie in de Nederlandse praktijk.
Het Zorginstituut gaat idealiter uit van de resultaten voor de **first-line effectiviteitspopulatie.** De resultaten van de first-line populatie zijn echter nog niet gepubliceerd. Het Zorginstituut gaat daarom primair uit van de **across lines effectiviteitspopulatie**, waarvan de gegevens zijn gepubliceerd in André et al., 2025. In de onderstaande tabel zijn de resultaten gepresenteerd van deze populatie. Voor de vergelijking zijn voornamelijk de effecten op PFS beschikbaar. Er zijn nog geen publiekelijk beschikbare gegevens voor OS en ORR in de eerste lijn. De resultaten op PFS zijn gunstig voor de combinatiebehandeling. De kwaliteit van het bewijs is echter laag. Het Zorginstituut heeft daarom aanvullend bewijs meegenomen in de beoordeling.

Cruciale uitkomst	**Effect**			**GRADE score**
	Absoluut	*Relatief*	*Klinische relevantiegrens*	
Overleving	Mediane PFS ipi/nivo: niet bereikt [95%-BI: 53,8–NE] Mediane PFS nivo: 39,3 maanden [95%-BI: 22,1–NE]	HR 0,62 [95%-BI: 0,48–0,81]	HR<0,7 en absolute winst >16 weken	Laag
Kwaliteit van leven	Voor het verschil tussen de groepen zijn geen cijfers gerapporteerd. In beide armen treedt een verbetering op van de kwaliteit van leven maar deze blijft voor beide armen onder de klinische relevantiegrens (EORTC QLQ-C30 GHS score ±10 punten). Het verschil tussen beide armen lijkt ruim onder de 10 punten te liggen.			Geen oordeel mogelijk

Uit het aanvullende bewijs valt op te maken dat het nog onzeker is of ipilimumab i.c.m. nivolumab een klinisch relevant verschil in overleving geeft ten opzichte van nivolumab monotherapie. Ongepubliceerde data laat zien dat de resultaten (op PFS en OS) voor de *first line* populatie met lokaal bevestigde dMMR/MSI-H over het algemeen minder uitgesproken zijn: de HR's komen redelijk overeen, maar de betrouwbaarheidsintervallen zijn breder. Tegelijkertijd

laat de ORR zien dat er een verschil in respons is van 13% tussen de interventie- en controlearm van Checkmate 8HW. In een retrospectieve multinationale cohortstudie waarin data uit verschillende bronnen (RCT, real-world studies, ziekenhuisregistraties) zijn vergeleken, is in de eerste lijn een beter effect te zien op PFS bij behandeling met de combinatiebehandeling ten opzichte van de uitkomsten van anti-PD-1 monotherapie, maar het verschil in OS is (nog) niet statistisch significant.

In de beoordeling is nivolumab monotherapie als proxy gebruikt voor pembrolizumab. Uit het cieBOM advies voor de combinatiebehandeling bij de beoogde doelpopulatie en de klinische experts die geraadpleegd zijn door de registratiehouder komt naar voren dat de effecten van nivolumab monotherapie in dezelfde orde van grootte liggen als pembrolizumab. Dit wordt ook bevestigd door de beroepsgroep. De naïeve indirecte vergelijking uitgevoerd door het Zorginstituut tussen de nivolumab-arm uit Checkmate 8HW en de pembrolizumab-arm uit Keynote 177 onderstreept deze assumptie verder.

Wat betreft ongunstige effecten komen interventiegerelateerde ernstige ongunstige effecten vaker voor bij de combinatiebehandeling, evenals het aantal stakers als gevolg van interventiegerelateerde ongunstige effecten. Dit valt echter te verwachten, gezien de combinatiebehandeling wordt vergeleken met monotherapie.

4.1.4 Passend onderzoek argumenten

Uit de door het Zorginstituut gehanteerde passend onderzoeksvragenlijst kwam naar voren dat gerandomiseerd, geblindeerd, en gecontroleerd onderzoek wenselijk en haalbaar is. Hoewel Checkmate 8HW een fase III gerandomiseerde, open-label klinische studie is met een actieve controlearm, wordt de interpretatie van de resultaten bemoeilijkt door een verschil in de studiepopulatie ten opzichte van de doelpopulatie. De studiepopulatie betreft namelijk de *across lines* populatie, waarvan 57% een daadwerkelijke eerstelijnsbehandeling met de combinatietherapie dan wel nivolumab monotherapie ontvangt.
Daarnaast is de mediane leeftijd in de studiepopulatie lager (62-63 jaar) terwijl deze in de doelpopulatie ongeveer 70 jaar is. Een subgroepanalyse van de Checkmate-8HW studie lijkt echter niet te wijzen op een klinisch relevant verschil in effectiviteit bij patiënten <65 jaar en >65 jaar (PFS HR: 0,60 vs 0,66), maar een analyse voor patiënten jonger en ouder dan 70 jaar ontbreekt. Het is daarnaast volgens de beroepsgroep niet aannemelijk dat er klinisch relevante verschillen bestaan tussen de effecten in patiënten ouder dan 70 en patiënten jonger dan 70. De beroepsgroep geeft daarbij aan dat immunotherapie in de praktijk ook bij patiënten ouder dan 70 jaar worden ingezet. In de Nederlandse NICHE-2 studie zaten patiënten tot 82 jaar.

4.1.5 Afweging relevante aspecten

De combinatiebehandeling van ipilimumab en nivolumab voor de behandeling van irresectabel of gemetastaseerd dMMR/MSI-H laat een gunstig effect zien op PFS. Maar, het gebruik van PFS als surrogaat voor de overleving brengt onzekerheid met zich mee. Daarnaast zijn er geen gepubliceerde OS-gegevens en er zijn geen gepubliceerde gegevens voor de eerstelijnspopulatie. De registratiehouder heeft daarom nieuwere, nog ongepubliceerde data aangeleverd. En het Zorginstituut heeft aanvullend bewijs meegenomen in de beoordeling (andere uitkomstmaten en studies). Het aanvullende bewijs laat over het algemeen een positief effect zien; de puntschatter voor OS uit de nieuwere data van de registratiehouder ligt onder de klinische relevantiegrens, maar het effect is (nog) niet statistisch significant. De ORR uit de publicatie van de Checkmate 8HW studie is ook gunstiger voor de combinatiebehandeling ten opzichte van de monotherapie. De gepubliceerde plaatsbepaling geeft aan dat de combinatiebehandeling de voorkeursbehandeling is in de eerste lijn. En nivolumab en pembrolizumab lijken voldoende uitwisselbaar om de effecten die in de Checkmate 8HW studie zijn waargenomen ten opzichte van nivolumab te vertalen naar de standaardbehandeling pembrolizumab. Patiënten met een irresectabele tumor zijn niet geïncludeerd in Checkmate 8HW, maar de beroepsgroep verwacht geen klinisch relevante verschillen in de effecten voor deze patiëntengroep en geeft daarom aan deze op dezelfde manier te behandelen. Verder is ook relevant dat er maar maximaal 4 extra toedieningen (ipilimumab) nodig zijn om dit effect te

bewerkstelligen (in Checkmate 8HW ontving 82% (288/352) van de geïncludeerde patiënten 4 doses). Er zijn wel aanzienlijk meer bijwerkingen met de combinatiebehandeling ten opzichte van pembrolizumab, maar dat valt te verwachten aangezien een combinatiebehandeling wordt vergeleken met monotherapie. Wat betreft de diagnostiek in Nederland tonen de testen die in de Nederlandse praktijk gebruikt worden voor het bevestigen van de dMMR/MSI-H status een hoge concordantie met de testen die in de studie voor de centrale testprocedure zijn gebruikt. Daarnaast zijn er kwaliteitsnormen en eisen opgesteld voor het testen van de mutatie, waardoor het aannemelijk is dat de resultaten uit de studie voor de effectiviteitspopulatie het meest overeenkomen met de Nederlandse praktijk. Een belangrijk aandachtspunt daarbij is het uitvoeren van een bevestigende test indien de eerste test geen eenduidig beeld geeft. In de praktijk wordt dit niet altijd gedaan, waardoor patiënten mogelijk niet (of juist onterecht) in aanmerking komen voor de combinatiebehandeling. Verder is het nog onduidelijk wat de optimale behandelduur van immuuncheckpuntremmers is bij dMMR/MSI-H mCRC. Er bestaan aanwijzingen dat de aanbevolen maximale behandelduur van 2 jaar ingekort zou kunnen worden. Hier dient meer onderzoek naar te worden gedaan. Alles tezamen genomen concludeert het Zorginstituut dat er ondanks de onzekerheden over de langetermijneffecten op dit moment voldoende aanwijzingen dat ipilimumab i.c.m. nivolumab een gunstig effect bewerkstelligt voor de eerstelijnsbehandeling van patiënten met irresectabel of gemetastaseerd dMMR/MSI-H CRC.

4.2 Eindconclusie

Ipilimumab i.c.m. nivolumab voor de eerstelijnsbehandeling van irresectabel of gemetastaseerd mismatch-repair-deficiënt (dMMR) of microsatellietinstabiliteit-hoog (MSI-H) colorectaal carcinoom voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk. Op basis van het huidige bewijs heeft ipilimumab i.c.m. nivolumab een meerwaarde ten opzichte van pembrolizumab.

5 Farmacotherapeutisch Kompas

5.1 Oud advies

Zie voor de adviezen over ipilimumab van de commissie BOM op nvmo.org.

- ZIN-rapport 2019 ipilimumab Yervoy icm Opdivo® gevorderd niercelcarcinoom met intermediair ongunstig risicoprofiel
- ZIN-rapport 2021 ipilimumab Yervoy icm Opdivo® bij eerstelijnsbehandeling van inoperabel maligne pleuraal mesothelioom
- ZIN-rapport 2021 ipilimumab Yervoy icm Opdivo® gemetastaseerd nietkleincellig longcarcinoom bij volwassenen zonder sensibiliserende EGFRmutatie of ALK-translocatie

5.2 Nieuw advies

Zie voor de adviezen over ipilimumab van de commissie BOM op nvmo.org.

- ZIN-rapport 2019 ipilimumab Yervoy icm Opdivo® gevorderd niercelcarcinoom met intermediair ongunstig risicoprofiel
- ZIN-rapport 2021 ipilimumab Yervoy icm Opdivo® bij eerstelijnsbehandeling van inoperabel maligne pleuraal mesothelioom
- ZIN-rapport 2021 ipilimumab Yervoy icm Opdivo® gemetastaseerd nietkleincellig longcarcinoom bij volwassenen zonder sensibiliserende EGFRmutatie of ALK-translocatie
- [link naar nog te publiceren advies]

Bijlage 1: Zoekstrategie

Zoekstrategie literatuur
De literatuursearch is doorgevoerd in PubMed en de Cochrane Library in oktober 2025 met de volgende zoektermen:
((pembrolizumab) OR (nivolumab plus ipilimumab)) AND (dMMR mCRC)
((pembrolizumab) OR (Nivolumab plus ipilimumab)) AND (MSI-H mCRC)

((Chemotherapy) OR (nivolumab plus ipilimumab)) AND (dMMR mCRC)
((Chemotherapy) OR (Nivolumab plus ipilimumab)) AND (MSI-H mCRC)

Bijlage 2: Overzicht geïncludeerde studies

Eerste auteur, jaar van publicatie	Type onderzoek, bewijsklasse, follow-up duur	Aantal patiënten	Patiëntkenmerken	Interventie en vergelijkende behandeling	Relevante uitkomstmaten	Commentaar, risk of bias
André et al., 2025	Fase III gerandomiseerde, open-label klinische studie met actieve controle arm. Mediane follow-up 47,0 maanden	Ipilimumab i.c.m. nivolumab: N=354 Nivolumab: N=353	Volwassenen met gemetastaseerd CRC die middels de lokaal geldende testen een dMMR/MSI-H tumor hadden. In deel 1 van de studie werden patiënten geïncludeerd ongeacht behandellijn, in deel 2 werden alleen patiënten geïncludeerd die geen eerdere systemische behandeling hadden ontvangen.	**Interventie**: Nivolumab 240 mg plus ipilimumab 1mg/kg elke drie weken voor 4 doses, gevolgd door nivolumab 480 mg elke 4 weken. **Vergelijkende behandeling**: Nivolumab 240 mg elke 2 weken voor 6 doses, gevolgd door nivolumab 480 mg elke 4 weken.	PFS, OS, ORR, Kwaliteit van leven	

Bijlage 3: Overzicht geëxcludeerde studies

Eerste auteur, jaar van publicatie	Reden van exclusie
Zhang, 2022	Uitkomsten van de meta-analyse komen niet overeen met de PICO
Keynote-177	Geëxcludeerd uit de hoofdanalyse, wel meegenomen als aanvullend bewijs
Checkmate 142	Andere setting, voor patiënten die eerder oxaliplatine behandeling hebben gehad

Bijlage 4: Overzicht gebruikte richtlijnen en standaarden

Organisatie, ref	Datum	Titel
EMA / CBG[1]	2025	Samenvatting van de productkenmerken ipilimumab
EMA / CBG[2]	2025	Samenvatting van de productkenmerken nivolumab
EMA / CBG[20]	2024	European Public Assessment Report (EPAR) nivolumab
NVVH[5]	2020	Colorectaal carcinoom – MMR/MSI-onderzoek bij CRC
FMS[7]	2021	Multidisciplinaire richtlijn colorectaal carcinoom

Bijlage 5: Baseline tabel

	Nivolumab plus ipilimumab group (n=354)	Nivolumab group (n=353)
Age, years		
Median (IQR)	62 (52–70)	63 (51–70)
<65	199 (56%)	193 (55%)
≥65	155 (44%)	160 (45%)
Sex		
Male	162 (46%)	190 (54%)
Female	192 (54%)	163 (46%)
Race		
White	311 (88%)	305 (86%)
Asian	27 (8%)	36 (10%)
Black or African American	4 (1%)	7 (2%)
Other	12 (3%)	5 (1%)
Geographical region		
USA, Canada, or Europe	251 (71%)	246 (70%)
Asia	26 (7%)	33 (9%)
Rest of world	77 (22%)	74 (21%)
Eastern Cooperative Oncology Group performance status		
0	192 (54%)	183 (52%)
1	162 (46%)	170 (48%)
Disease stage at initial diagnosis*		
Stage I	2 (1%)	4 (1%)
Stage II	65 (18%)	61 (17%)
Stage III	133 (38%)	129 (37%)
Stage IV	152 (43%)	158 (45%)
Not reported	2 (1%)	1 (<1%)
Disease stage at study entry		
Stage IVA	129 (36%)	132 (37%)
Stage IVB	110 (31%)	98 (28%)
Stage IVC	114 (32%)	122 (35%)
Not reported	1 (<1%)	1 (<1%)
Number of previous lines of therapy†		
0	202 (57%)	201 (57%)
1	67 (19%)	67 (19%)
≥2	85 (24%)	85 (24%)
Tumour sidedness‡		
Right	241 (68%)	240 (68%)
Left	113 (32%)	113 (32%)
Sites of metastases by blinded independent central review§		
Liver	140 (40%)	149 (42%)
Lung	85 (24%)	99 (28%)
Peritoneum	143 (40%)	126 (36%)
Centrally confirmed microsatellite instability-high or mismatch repair-deficient status		
Yes	296 (84%)	286 (81%)
No	58 (16%)	67 (19%)
MSS and pMMR	41 (12%)	40 (11%)
MSS or pMMR¶	8 (2%)	10 (3%)
Other‖	9 (3%)	17 (5%)

(Table 1 continues in next column)

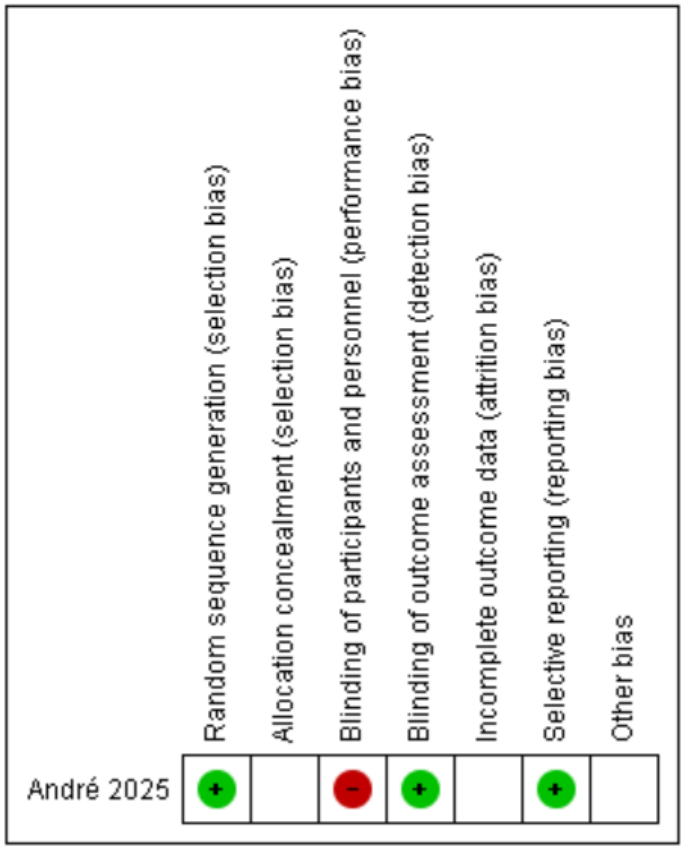
(Continued from previous column)

	Nivolumab plus ipilimumab group (n=354)	Nivolumab group (n=353)
PD-L1 expression**		
<1%	255 (72%)	264 (75%)
≥1%	74 (21%)	63 (18%)
***BRAF, KRAS,* and *NRAS* mutation status**		
BRAF, *KRAS*, and *NRAS* all wild type	83 (23%)	103 (29%)
BRAF mutant	106 (30%)	85 (24%)
KRAS or *NRAS* mutant	83 (23%)	89 (25%)
BRAF and *KRAS* or *NRAS* mutant	9 (3%)	2 (1%)
Unknown	73 (21%)	74 (21%)
Clinical history of Lynch syndrome		
Yes	48 (14%)	49 (14%)
No	217 (61%)	207 (59%)
Unknown	86 (24%)	91 (26%)
Not reported	3 (1%)	6 (2%)
Previous systemic therapies		
Any previous systemic therapy	218 (62%)	213 (60%)
Previous systemic therapy setting		
Neoadjuvant	18/218 (8%)	16/213 (8%)
Adjuvant	116/218 (53%)	94/213 (44%)
Metastatic	124/218 (57%)	137/213 (64%)

Data are n (%) or n/N (%), unless otherwise indicated. CRF=case report form. IRT=interactive response technology. MSS=microsatellite stable. pMMR=mismatch repair proficient. *Disease stage not reported in two patients in the nivolumab plus ipilimumab group and one patient in the nivolumab group. †Numbers here are using IRT criteria—numbers from the CRF were 193 (55%) untreated at metastatic stage, 82 (23%) one line, and 78 (22%) two or more lines in the nivolumab plus ipilimumab group, and 184 (52%) untreated at metastatic stage, 86 (24%) one line, and 83 (24%) two or more lines in the nivolumab group. ‡Numbers here are using IRT criteria—numbers of patients from the CRF were 244 (69%) patients with right tumour sidedness and 110 (31%) with left tumour sidedness in the nivolumab plus ipilimumab group, and 244 (69%) patients with right tumour sidedness and 109 (31%) with left tumour sidedness in the nivolumab group. §Metastatic sites not reported in three patients in the nivolumab plus ipilimumab group and two patients in the nivolumab group; patients could have more than one site of metastasis. ¶In the nivolumab plus ipilimumab group, six patients had pMMR tumours and were not tested for microsatellite instability; two patients had MSS tumours and could not be evaluated for mismatch repair status. In the nivolumab group, seven patients had pMMR tumours and were not tested for microsatellite instability; three patients had MSS tumours and could not be evaluated for mismatch-repair status. ‖26 patients were not evaluable or not tested for both microsatellite instability and mismatch repair status (nine patients in the nivolumab plus ipilimumab group and 17 patients in the nivolumab group). **Tumour cell PD-L1 expression indeterminate, not evaluable, or not available for 25 patients in the nivolumab plus ipilimumab group and 26 patients in the nivolumab group.

Table 1: **Patient demographics and disease characteristics at baseline in all randomly assigned patients**

Bijlage 6: Beoordeling risico op bias



Performance bias: Het betreft een open-label studieopzet

Bijlage 7: GRADE evidence profiel

Directe vergelijking ipilimumab in combinatie met nivolumab versus vergelijkende behandeling bij de eerstelijnsbehandeling van irresectabel of gemetastaseerd mismatch-repair-deficiënt (dMMR) of microsatellietinstabiliteit-hoog (MSI-H) colorectaal carcinoom (CRC): GRADE evidence profiel.

Certainty assessment							Aantal patiënten		Effect		Certainty	Importantie
Aantal studies	Studieopzet	Risk of bias	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauwkeurigheid	Andere factoren	ipi/nivo	nivo mono	Relatief (95% CI)	Absoluut (95% CI)		
Overleving (gemeten met OS, klinische relevantiegrens: totale OS winst >16 weken en HR<0,70) (follow up: mediaan 47 maanden)												
1	gerandomiseerde trial (Checkmate 8HW)	Gepubliceerde OS gegevens zijn nog niet beschikbaar										CRUCIAAL
Overleving (gemeten met PFS, klinische relevantiegrens: totale PFS winst > 16 weken en HR<0,70) (follow up: mediaan 47 maanden)												
1	gerandomiseerde trial (Checkmate 8HW)	niet ernstig[a]	niet ernstig	ernstig[b,c]	ernstig[d]	niet gevonden	Aantal events: 82/352 (23%) Mediane PFS: niet bereikt [95%-BI: 53,8–NE]	Aantal events: 137/351 (39%) Mediane PFS: 39,3 maanden [95%-BI: 22,1–NE]	HR: 0,62 [95%-BI: 0,48–0,81]	Absoluut verschil in PFS: niet te bepalen	⊕⊕◯◯ Laag[a,b,c,d]	CRUCIAAL
Kwaliteit van leven (gemeten met EORTC QLQ-C30, klinische relevantiegrens: ± 10 punten op de global health score (GHS))												

Certainty assessment							Aantal patiënten		Effect		Certainty	Importantie
Aantal studies	Studieopzet	Risk of bias	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauwkeurigheid	Andere factoren	ipi/nivo	nivo mono	Relatief (95% CI)	Absoluut (95% CI)		
1	gerandomiseerde trial (Checkmate 8HW)	niet ernstig[a]	niet ernstig	niet ernstig	Niet te beoordelen	niet gevonden	Patiënten geïncludeerd in analyse: 279/296 (94%)	Patiënten geïncludeerd in analyse: 265/286 (93%)	Niet te berekenen Op basis van figuur 4 is er een gunstig effect waarneembaar binnen de groepen, maar dit blijft voor het grootste gedeelte onder de klinische relevantiegrens. Tussen de armen is het verschil in kwaliteit van leven ruimschoots onder de klinische relevantiegrens		Geen oordeel	CRUCIAAL
Incidentie ernstige ongunstige effecten												
1	gerandomiseerde trial (Checkmate 8HW)	niet ernstig[a]	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	niet gevonden	65/352 (18.5%)	29/351 (8.3%)	**RR 2.24** (1.48 tot 3.37)	**102 meer per 1.000** (from 40 meer tot 196 meer)	⨁⨁⨁⨁ Hoog[a]	CRUCIAAL
Incidentie stakers door ongunstige effecten												
1	gerandomiseerde trial (Checkmate 8HW)	niet ernstig[a]	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	niet gevonden	48/352 (13.6%)	21/351 (6.0%)	**RR 2.28** (1.39 tot 3.72)	**77 meer per 1.000** (from 23 meer tot 163 meer)	⨁⨁⨁⨁ Hoog[a]	CRUCIAAL

CI: Confidence interval; **RR:** relative risk

Explanations

a. Uit de Cochrane risk of bias beoordeling blijkt dat er geen aanvullende onzekerheden zijn voor het risico op bias.
b. De resultaten zijn gebaseerd op de across lines populatie, terwijl de Nederlandse doelpopulatie de eerstelijnsbehandeling betreft. In de studie was 60% van de patiënten een eerstelijnspatiënt. Er is op basis van de argumenten op p.18/39 niet aanvullend afgewaardeerd.
c. Er is sprake van indirect bewijs door het gebruik van een surrogaatuitkomstmaat voor de overleving.
d. Het 95%-BI van het effect kruist de klinische relevantiegrens.

Bijlage 8: Diagnostiek in Nederland

Uitgangsvraag diagnostiek

De centrale vraag is of de in Nederland gebruikte immunohistochemie (IHC) en polymerase chain reaction (PCR) tests concordant zijn aan de in de studie van Andre et al. gebruikte IHC en PCR tests.

Achtergrond

In de eerste lijn wordt in de Nederlandse praktijk al getest op de dMMR/MSI-H status voor inzet van monotherapie met pembrolizumab (de huidige standaardbehandeling voor de eerstelijn bij irresectabel of gemetastaseerd dMMR/MSI-H CRC). Daarnaast worden alle patiënten met een nieuw gediagnosticeerd CRC of gynaecologische kanker in het kader van screening op het Lynch-syndroom standaard op MMR/MSI-H gescreend bij patiënten <70 jaar.
In de Checkmate-8HW studie worden twee verschillende typen tests gebruikt: een immuunhistochemie test (MMR-IHC) en een MSI-test (PCR-gebaseerd). Centraal werden de volgende tests gebruikt: IHC panel pharmDx (Dako Omnis, codes GE079, GE087, GE085, GE086; Agilent) of PCR-analyse (Idylla MSI-test[(Biocartis]). Bij het lokaal testen werden verschillende IHC en PCR testen gebruikt volgens de standaardprotocollen in de betreffende landen, ook testen die lokaal zijn ontwikkeld.

Aan de Nederlandse Vereniging voor Pathologie (NVVP), subcommissie ter beoordeling diagnostiek (cieBOD) en de expertise groep gastro-intestinale pathologie (EGIP) is gevraagd hoe het Nederlandse testlandschap zich verhoudt tot de teststrategie uit de Checkmate-8HW studie. Aan de registratiehouder is tevens gevraagd om aanvullende informatie aan te leveren wat betreft de in de Checkmate-8HW uitgevoerde testen. Daarnaast heeft het Zorginstituut een literatuursearch uitgevoerd naar de concordantie tussen IHC en PCR tests.

Korte beschrijving resultaten

Volgens de hierboven genoemde partijen wordt in meerdere pathologie-laboratia gebruik gemaakt van IHC van de antilichamen PMS2 en MSH6. Wanneer één van de twee antilichamen geen tumorcelkernen aantoont, wordt daarna nog getest met IHC van MLH1 (bij afwijkende PMS2 kleuring) of IHC van MSH2 (bij afwijkende MSH6 kleuring). In een aantal pathologie-laboratoria wordt de IHC van alle vier (PMS2, MSH6, MSH2 en MLH1) tegelijk ingezet. De inzet van verschillende antilichamen, clones en platforms zal mogelijk voor meer heterogeniteit zorgen in vergelijking met de centrale teststrategie in de Checkmate-8HW studie. Het lijkt erop dat er in de Nederlandse praktijk een drempel is in het verwijzen voor een bevestigende moleculaire test bij twijfel over de IHC-uitslag. Ook is niet bekend welke dMMR/MSI testen gebruikt worden in verschillende Nederlandse pathologie-laboratoria. Het is dus onzeker in hoeverre de gebruikte teststrategieën (lokaal en centraal) in de registratiestudie 1-op-1 vergelijkbaar zijn met de Nederlandse situatie. Maar, zowel de EGIP als de cieBOD geven in hun reactie aan dat er in Nederland een goed kwaliteitssysteem is. Laboratoria doen mee aan externe kwaliteitsrondzendingen en bij dit soort antilichamen met grote therapieconsequenties en bekende praktijkvariatie dient er ten minste “goed”, maar bij voorkeur “ “optimaal” te worden gescoord om als lab geaccrediteerd te worden.

In de literatuur gerapporteerde concordantie tussen PCR en IHC is over het algemeen hoog[4] bij colorectaal tumoren. Oudere studies laten hogere discordanties zien. Studies geven inzicht in welke laboratoria omstandigheden (materiaal en lab factoren) van invloed zijn op de kwaliteit van de IHC tests.[24-29]

Ten slotte heeft de registratiehouder informatie aangeleverd over de concordantie tussen de lokale testen van de Nederlandse patiënten in CheckMate 8HW en de centrale testen in de studie. Van de 27 Nederlandse patiënten die werden gerandomiseerd (ITT-populatie) werden er 26 opgenomen in de centraal bevestigde populatie (tenminste 1 van beide centrale testen positief). Hiermee is de algehele concordantie tussen de lokale testen van Nederlandse patiënten en de centrale testen in de CheckMate 8HW studie 96,3%.

[4] Nb. in het algemeen wordt een discordantie van max. 5% geaccepteerd door de beroepsgroep. Deze zou aan lab-technische factoren te wijten zijn. Discordantie van >10% wordt beschouwd als ‘hoog’

Afweging en conclusie

Het Nederlandse testlandschap valt niet 1 op 1 te vergelijken met de testen die in de centrale testprocedure in Checkmate 8HW zijn uitgevoerd. De manier van testen (IHC en eventueel PCR of NGS) komt weliswaar overeen, maar de exacte testen kunnen verschillen. Hier worden in Nederland op lokaal-regionaal niveau afspraken over gemaakt. Belangrijk om te benoemen is dat er kwaliteitsnormen en eisen zijn opgesteld, en laboratoria worden onafhankelijk getoetst op deze criteria. Daarnaast blijkt uit de literatuur dat de concordantie tussen PCR en IHC testen hoog is. Verder blijkt uit de analyse die de registratiehouder heeft aangeleverd dat de concordantie tussen de lokale testen uitgevoerd voor de Nederlandse patiënten die in Checkmate 8HW zijn geïncludeerd en de centrale testen in Checkmate 8HW 96,3%. Op basis hiervan concludeert het Zorginstituut dat de concordantie tussen de testen die gebruikt worden in de Nederlandse praktijk en de centrale testen uit de Checkmate 8HW studie hoog is, waardoor de resultaten van de effectiviteitspopulatie naar verwachting beter overeenkomen met de Nederlandse praktijk. Het Zorginstituut gaat in de beoordeling daarom uit van de resultaten in de **effectiviteitspopulatie**.

Het Zorginstituut merkt verder op dat er een drempel lijkt te zijn in het verwijzen van patiënten voor een bevestigende moleculaire test bij twijfel over de IHC-uitslag wat kan leiden tot patiënten die niet of onterecht in aanmerking komen voor de behandeling met ipilimumab i.c.m. nivolumab. Het Zorginstituut acht het belangrijk dat patiënten niet onterecht met combinatiebehandeling behandeld worden en daarbij gezondheidsschade oplopen zonder dat daar gezondheidswinst tegenover staat. Tegelijkertijd moet geborgd zijn dat patiënten niet onterecht een effectieve behandeling onthouden wordt. Er dient in de praktijk dus extra aandacht besteed te worden aan het verlagen van deze drempel.

Literatuur

1. European M, Agency (2025). SmPC Yervoy®. from https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/yervoy#overview.
2. European M, Agency (2025). SmPC Opdivo®. from https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/opdivo#overview.
3. IKNL (2024). Cijfers over darmkanker. Retrieved 23 september 2025, from https://iknl.nl/kankersoorten/darmkanker/cijfers.
4. RIVM (2024). Wat is darmkanker? Retrieved 22 september 2025, from https://www.rivm.nl/bevolkingsonderzoek-darmkanker/wat-is-darmkanker.
5. NVVH (2020). Colorectaal carcinoom - MMR/MSI-onderzoek bij CRC. 23 september 2025, from https://richtlijnendatabase.nl/richtlijn/colorectaal_carcinoom_crc/pathologie_bij_crc/mmr_msi-onderzoek_bij_crc.html?query=dMMR#preface.
6. Thuisarts.nl (2025). Darmkanker. Retrieved 7 oktober 2025, from https://www.thuisarts.nl/darmkanker.
7. FMS N (2021). Colorectaal carcinoom. Retrieved 7 oktober 2025, from https://richtlijnendatabase.nl/richtlijn/colorectaal_carcinoom_crc/startpagina_-_colorectaal_carcinoom.html.
8. Cervantes A, Adam R, Roselló S, et al. Metastatic colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up[☆]. Annals of Oncology 2023; 34: 10-32.
9. CieBOM (2021). Pembrolizumab als eerstelijnsbehandeling van het gemetastaseerd microsatellietinstabiel colorectaal carcinoom. Retrieved 24 oktober 2025, from https://www.nvmo.org/bom/pembrolizumab-als-eerstelijnsbehandeling-van-het-gemetastaseerd-microsatellietinstabiel-colorectaal-carcinoom/.
10. NVMO cB (2025). Nivolumab en ipilimumab bij gemetastaseerd microsatellietinstabiel colorectaal carcinoom. Retrieved 7 oktober 2025, from https://www.nvmo.org/bom/nivolumab-en-ipilimumab-bij-gemetastaseerd-microsatellietinstabiel-colorectaal-carcinoom/.
11. Zorginstituut N (2022). Standpunt nivolumab (Opdivo®) voor de behandeling van bepaalde patiënten met dMMR- of MSI-tumoren. Retrieved 7 november 2025, from https://www.zorginstituutnederland.nl/documenten/2022/06/23/standpunt-nivolumab-opdivo-bij-dmmr--of-msi-tumoren.
12. NVMO cB (2025). Plaatsbepaling van ipilimumab en nivolumab bij gevorderd MSI-H/dMMR colorectaal carcinoom. Retrieved 8 januari 2026, from https://www.nvmo.org/bom/plaatsbepaling-van-ipilimumab-en-nivolumab-bij-gevorderd-msi-h-dmmr-colorectaal-carcinoom/.
13. Wensink GE, Elferink MAG, May AM, et al. Survival of patients with deficient mismatch repair metastatic colorectal cancer in the pre-immunotherapy era. Br J Cancer 2021; 124: 399-406.
14. André T, Shiu KK, Kim TW, et al. Pembrolizumab versus chemotherapy in microsatellite instability-high or mismatch repair-deficient metastatic colorectal cancer: 5-year follow-up from the randomized phase III KEYNOTE-177 study. Annals of Oncology 2025; 36: 277-84.
15. Diaz LA, Jr., Shiu KK, Kim TW, et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for microsatellite instability-high or mismatch repair-deficient metastatic colorectal cancer (KEYNOTE-177): final analysis of a randomised, open-label, phase 3 study. Lancet Oncol 2022; 23: 659-70.
16. CieBOM (2023). PASKWIL-criteria. Retrieved 24 oktober 2025, from https://www.nvmo.org/over-de-adviezen/.
17. Zorginstituut N. Advies - vergoed ripretinib (Qinlock®) voor de behandeling van zeldzame kanker in maag of darmen (herbeoordeling). 2025.
18. André T, Elez E, Lenz H-J, et al. Nivolumab plus ipilimumab versus nivolumab in microsatellite instability-high metastatic colorectal cancer (CheckMate 8HW): a randomised, open-label, phase 3 trial. The Lancet 2025; 405: 383-95.
19. Nasca V, Tinè G, Taieb J, et al. First-line PD-1 +/- CTLA-4 blockade in patients with deficient mismatch repair and/or microsatellite instability-high metastatic colorectal cancer. The Oncologist 2025; 30.
20. European M, Agency (2024). EPAR Opdivo®. Retrieved 10 november 2025, from https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/opdivo-h-c-ws-2672-epar-assessment-report-variation_en.pdf.
21. Chalabi M, Verschoor YL, Tan PB, et al. Neoadjuvant Immunotherapy in Locally Advanced Mismatch Repair–Deficient Colon Cancer. New England Journal of Medicine 2024; 390: 1949-58.

22. Taieb J, Ambrosini M, Alouani E, et al. Early treatment discontinuation in patients with deficient mismatch repair or microsatellite instability high metastatic colorectal cancer receiving immune checkpoint inhibitors. J Immunother Cancer 2025; 13.
23. European M, Agency (2025). SmPC Keytruda®. Retrieved 30 oktober 2025, from https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/keytruda#product-info.
24. Hissong E, Crowe EP, Yantiss RK, et al. Assessing colorectal cancer mismatch repair status in the modern era: a survey of current practices and re-evaluation of the role of microsatellite instability testing. Mod Pathol 2018; 31: 1756-66.
25. Nádorvári ML, Kenessey I, Kiss A, et al. Comparison of standard mismatch repair deficiency and microsatellite instability tests in a large cancer series. J Transl Med 2024; 22: 150.
26. Guyot D'Asnières De Salins A, Tachon G, Cohen R, et al. Discordance between immunochemistry of mismatch repair proteins and molecular testing of microsatellite instability in colorectal cancer. ESMO Open 2021; 6: 100120.
27. Gilson P, Levy J, Rouyer M, et al. Evaluation of 3 molecular-based assays for microsatellite instability detection in formalin-fixed tissues of patients with endometrial and colorectal cancers. Scientific Reports 2020; 10: 16386.
28. Loughrey MB, McGrath J, Coleman HG, et al. Identifying mismatch repair-deficient colon cancer: near-perfect concordance between immunohistochemistry and microsatellite instability testing in a large, population-based series. Histopathology 2021; 78: 401-13.
29. Chen J, Yan Q, Sun J, et al. Microsatellite Status Detection of Colorectal Cancer: Evaluation of Inconsistency between PCR and IHC. J Cancer 2023; 14: 1132-40.

Zorginstituut Nederland

Budgetimpactanalyse van ipilimumab (Yervoy®) in combinatie met nivolumab (Opdivo®) bij mismatch-repair-deficiënt (dMMR) of microsatellietinstabiliteit-hoog (MSI-H) colorectaal carcinoom (CRC)

Voor beoordeling in het kader van de initiële beoordeling van specialistische geneesmiddelen

Definitief | 16 februari 2026

30

Colofon

Zaaknummer	2025010711
Contactpersoon	A.van der Waal Manager Geneesmiddelen
Contactgegevens	vragen@zinl.nl 020-7978227
Directie	Onderzoek, Ontwikkeling en Geneesmiddelen Team Geneesmiddelen
Fabrikant	Bristol Myers Squibb

Inhoudsopgave

	Colofon	**2**
1	**Inleiding**	**4**
1.1	Geregistreerde indicatie	4
1.2	Plaats in het behandelalgoritme	4
2	**Uitgangspunten**	**5**
2.1	Aantal patiënten	5
2.2	Substitutie	7
2.3	Kosten per patiënt per jaar	7
2.4	Aannames	9
3	**Budgetimpact**	**11**
4	**Conclusie**	**13**
5	**Referenties**	**14**

1 Inleiding

In dit rapport wordt de budgetimpact geraamd van opname van ipilimumab (Yervoy®) in combinatie met nivolumab (Opdivo®) in het verzekerde pakket. Uitgangspunten voor deze budgetimpactanalyse (BIA) zijn: de geregistreerde indicatie, het potentiële aantal patiënten dat in aanmerking komt, de apotheekinkoopprijs (AIP), de dosering, de duur van de behandeling en mogelijke substitutie van de huidige behandeling. Er wordt alleen rekening gehouden met geneesmiddelenkosten. Mogelijke extra kosten of besparingen ten laste van het bredere gezondheidsbudget worden dus buiten beschouwing gelaten in de berekeningen.

Er wordt uitgegaan van de patiënten doelgroep waarvoor Zorginstituut Nederland een therapeutische meerwaarde heeft vastgesteld van ipilimumab in combinatie met nivolumab ten opzichte van de vergelijkende behandeling (zie het farmacotherapeutisch rapport).

1.1 Geregistreerde indicatie

Ipilimumab (Yervoy®) in combinatie met nivolumab (Opdivo®) is geregistreerd voor de behandeling van volwassen patiënten met mismatch-repair-deficiënt (dMMR) of microsatellietinstabiliteit-hoog (MSI-H) colorectaalcarcinoom in de volgende omstandigheden:
- eerstelijnsbehandeling van inoperabel of gemetastaseerd colorectaalcarcinoom
- behandeling van gemetastaseerd colorectaalcarcinoom na eerdere behandeling met fluoropyrimidine-bevattende chemotherapie.[1]

De registratiehouder vraagt enkel vergoeding aan voor de onderstaande indicatie:
De eerstelijnsbehandeling van volwassen patiënten met inoperabel of gemetastaseerd dMMR of MSI-H colorectaal carcinoom. Er wordt geen vergoeding gevraagd voor de inzet na fluoropyrimidine-bevattende chemotherapie, omdat fluoropyrimidine-bevattende chemotherapie niet als eerstelijnsbehandeling in de Nederlandse behandelpraktijk wordt ingezet.

1.2 Plaats in het behandelalgoritme

De behandeling van dMMR/MSI-H gemetastaseerd colorectaalcarcinoom staat beschreven in de multidisciplinaire richtlijn '*Colorectaal carcinoom (2021)*'.[2] De aanbevelingen uit deze richtlijn ten aanzien van het gebruik van geneesmiddelen zijn overeenkomstig de ESMO '*consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer*'[3], de NCCN *guidelines colon cancer*[4], en de guidelines van ASCO).[5]

Sinds 2021 is pembrolizumab monotherapie de eerstelijnsbehandeling voor dMMR/MSI-H mCRC. In 2021 heeft de cieBOM een positief advies uitgebracht voor pembrolizumab op basis van de resultaten uit de KEYNOTE-177 studie waarin pembrolizumab een gunstig effect op de progressievrije overleving (PFS) demonstreerde ten opzichte van chemotherapie.[6-8] Voor de introductie van pembrolizumab werden patiënten met dMMR/MSI-H mCRC behandeld met chemotherapie. In Nederland was dit meestal oxaliplatine met 5-FU-bevattende chemotherapie, al dan niet in combinatie met bevacizumab. Vanaf de 2^{e} lijn worden er geen specifieke behandelopties beschreven voor dMMR/MSI-H CRC die in de eerste lijn is behandeld met pembrolizumab. Nivolumab in combinatie met ipilimumab heeft in de ESMO richtlijn een plek naast pembrolizumab, en wordt verder aanbevolen als behandeling in de 2^{e} lijn voor patiënten met dMMR/MSI-H CRC die niet eerder zijn behandeld met pembrolizumab.[7]
In augustus 2025 heeft de commissie voor de beoordeling van oncologische middelen (cieBOM) van de Nederlandse vereniging voor medische oncologie (NVMO) een positief advies uitgebracht over ipilimumab i.c.m. nivolumab bij de voorliggende indicatie.[9]

2 Uitgangspunten

2.1 Aantal patiënten

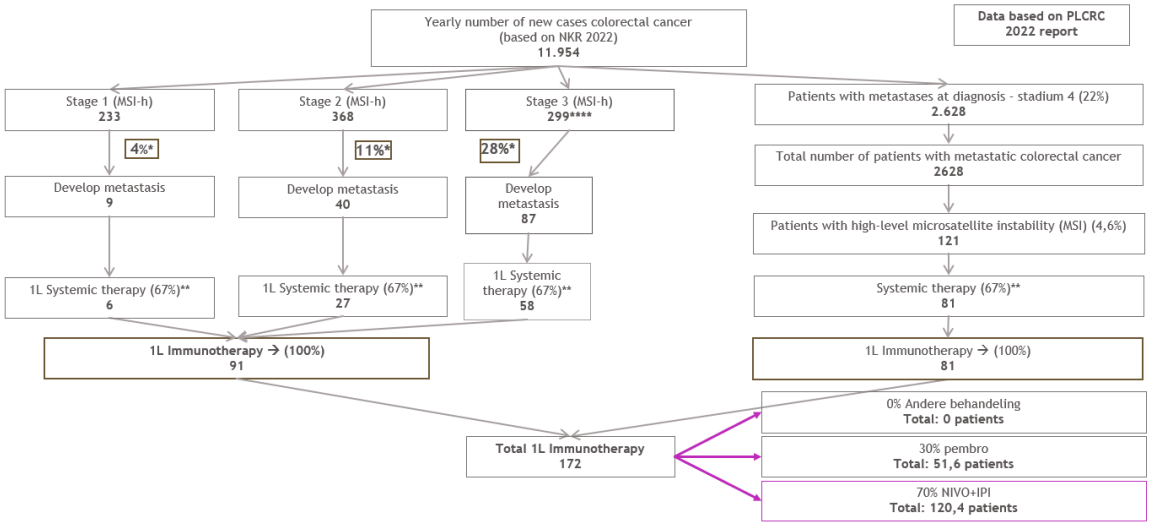
Prevalentie, incidentie en overleving van colorectaalkanker
10-jaars prevalentie van colorectaal carcinoom (dikke darmkanker en endeldarm kanker) was 83.218 in 2020 en 82.601 in 2022 op basis van data van de Nederlandse Kankerregistratie (NKR).[10] De incidentie van colorectaal kanker lag tussen 2020 en 2023 rond de 12.000 patiënten per jaar.[10]
In deze budgetimpactanalyse is daarom uitgegaan van de incidentie van colorectaal carcinoom van 2022 (jaar 1 van de budgetimpactanalyse) omdat voor de jaren 2023 en 2024 pas voorlopige aantallen uit NKR-data beschikbaar zijn. Er wordt aangenomen dat de incidentie niet verder groeit over de tijd. Om de budgetimpact te berekenen wordt alleen gebruik gemaakt van de incidentie.

Door verbeteringen in diagnostiek en behandeling zijn de overlevingskansen van patiënten met darmkanker sinds eind jaren tachtig toegenomen. De 5-jaarsoverleving van patiënten met darmkanker steeg van 56% in de periode 1995-2004 naar 70% in de periode 2015-2021. De overleving van zowel dikke darmkanker als endeldarmkanker wordt sterk bepaald door het stadium bij diagnose. Van de patiënten met stadium I dikke darmkanker is 96% na 5 jaar nog in leven, terwijl patiënten met stadium IV dikke darmkanker een 5-jaarsoverleving hebben van 12%. Voor patiënten met endeldarmkanker zijn deze percentages respectievelijk 94% en 14%.[10]

Aantal patiënten dat in aanmerking komt voor ipilimumab icm nivolumab
Het Zorginstituut schat in dat jaarlijks 120 patiënten in aanmerking komen voor behandeling met ipilimumab in combinatie met nivolumab als eerstelijnsbehandeling van dMMR of MSI-H irresectabel of gemetastaseerd colorectaalcarcinoom. Die aantallen zijn gebaseerd op de patiëntenstroom zoals gepresenteerd in figuur 1. Voor de verdeling in stadium is gebruik gemaakt van het Prospective Dutch Colorectaal Carcinoom cohort (PLCRC cohort).[11]
Uitgangspunt is een aantal van 11.954 patiënten die jaarlijks CRC krijgen (gebaseerd op data van het Nederlands Kanker Register (NKR)). Van deze patiënten hebben 59,4% een bevestigde MMR status (n=7.101). Van deze bevestigde patiënten, hebben 1.027 patiënten MSI-H.[11] Van deze dMMR/MSI-H CRC patiënten had 23% stadium I (n=233), 36% had stadium II (n=368), 29% had stadium III (n=299) en 12% had stadium IV (n=121). Aangezien er geen gegevens beschikbaar zijn over het aantal patiënten met colorectaal carcinoom in stadium I-III dat irresectabele of gemetastaseerde ziekte ontwikkelt, wordt hiervoor een proxy gehanteerd. Hierbij is verondersteld dat het jaarlijkse aantal overleden patiënten per stadium (in I-III) een adequate proxy vormen voor ziekteprogressie. De onderliggende reden hiervoor is dat overlijden in deze populatie samenhangt met doorgemaakte progressie.[16] De percentages die metastasen ontwikkelen zijn dus gebaseerd op 5-jaarsoverlevingscijfers per stadium (IKNL data), waarbij aangenomen wordt dat het percentage dat niet overleeft, metastasen heeft ontwikkeld. Deze percentages zijn als volgt: 4% stadium I, 11% stadium II en 28% bij stadium III. Uit het PLCRC cohort kwam naar voren dat 67% van de patiënten met stadium IV dMMR/MSI-H een eerstelijns systemische therapie ontvingen in 2022.[11] Er wordt van uitgegaan dat dit percentage ook geldt voor gemetastaseerde stadium I-III patiënten. De patiënten aantallen zoals gepresenteerd in figuur 1 zijn door de registratiehouder ter validatie voorgelegd aan vijf Nederlandse klinische experts.[12] Zij konden zich vinden in de geschatte

aantallen. Het Zorginstituut heeft deze aantallen geverifieerd bij de beroepsgroep en het geschatte patiënten aantal werd ook door hen bevestigd.

Figuur 1. Patiëntenstroom ipilimumab plus nivolumab voor dMMR of MSI-h irresectabel of gemetastaseerd colorectaalcarcinoom[2,3,5]



Jaarlijks komen dus 172 volwassen patiënten met irresectabel of gemetastaseerd dMMR/MSI-H CRC in aanmerking voor een eerstelijnsbehandeling met immunotherapie. Echter, zal volgens de registratiehouder een deel van de patiënten niet geschikt zijn voor duale immunotherapie, omdat ze de combinatiebehandeling vanwege hun fysieke gesteldheid niet aan kunnen. Zij stellen dat door hun geconsulteerde Nederlandse klinische experts verwacht wordt dat 70% van de patiënten ipilimumab i.c.m. nivolumab zal krijgen en 30% pembrolizumab monotherapie. De beroepsgroep heeft ook bij het Zorginstituut aangegeven het eens te zijn met deze percentages.

Marktpenetratie
Voor de budgetimpactanalyse is uitgegaan van een conservatieve benadering, waarbij de marktpenetratie reeds in het eerste jaar op het maximale verwachte niveau van 100% ligt. Het totale aantal patiënten dat jaarlijks met ipilimumab in combinatie met nivolumab zal worden behandeld wordt dan geschat op 120.

Tabel 1: Geschatte aantal patiënten dat jaarlijks in aanmerking komt voor behandeling met ipilimumab in combinatie met nivolumab

	Jaar_1	Jaar_2	Jaar_3
Incidentie	11.954	11.954	11.954
Patiënten met dMRR/MSI-H CRC	1.027	1.027	1.027
Stadium I	233	233	233
Stadium II	368	368	368
Stadium III	299	299	299
Stadium IV	121	121	121
Stadium I met metastasen (4%)	9	9	9
Stadium II met metastasen (11%)	40	40	40
Stadium III met metastasen (28%)	87	87	87
Stadium IV met metastasen (100%)	121	121	121

Totaal aantal patiënten met dMMR/MSI-H irresectabel of gemetastaseerd colorectaalcarcinoom	257	257	257
Aantal patiënten dat systemisch wordt behandeld (67%)	172	172	172
Aantal patiënten dat naar verwachting wordt behandeld met pembrolizumab (30%)	52	52	52
Totale aantal patiënten dat per jaar naar verwachting behandeld zal worden met ipilimumab plus nivolumab (70%)	**120**	**120**	**120**

Indicatieverbreding en (risico op) off-label gebruik
De Europese commissie heeft goedkeuring afgegeven voor ipilimumab in combinatie met nivolumab voor de eerstelijnsbehandeling van volwassen patiënten met niet-resecteerbaar of gevorderd hepatocellulair carcinoom. Deze indicatie is reeds goedgekeurd door de EMA in maart 2025. Mogelijk wordt deze indicatie in de toekomst ook in Nederland vergoed.
Naar verwachting zal het gebruik van ipilimumab in combinatie met nivolumab in Nederland aansluiten op de hierboven beschreven indicaties. Het is daarom niet de verwachting dat deze combinatietherapie off-label ingezet zal worden.

2.2 Substitutie

Zoals beschreven in paragraaf 1.2, is pembrolizumab momenteel de standaard eerstelijns behandeling voor patiënten met irresectabel of gemetastaseerd dMMR/MSI-H colorectaal carcinoom. Chemotherapie wordt niet meegenomen als vergelijkende behandeling, omdat dit niet meer wordt ingezet als standaardbehandeling. De door de registratiehouder geconsulteerde klinische experts geven aan dat ze verwachten dat de combinatiebehandeling met ipilimumab en nivolumab de behandeling met pembrolizumab voor een groot deel zal vervangen.[12] De cieBOM heeft in augustus 2025 de plaatsbepaling van ipilimumab i.c.m. nivolumab bij de voorliggende indicatie gepubliceerd: *'Op basis van de data van de Checkmate 8HW-studie is de voorkeursbehandeling in de eerste lijn voor patiënten met een irresectabel of gemetastaseerd MSI-H/ dMMR colorectaal carcinoom nivolumab/ipilimumab. In het geval van comorbiditeit of kwetsbaarheid kan uitgeweken worden naar pembrolizumab in eerste lijn vanwege een kleinere kans op ernstige bijwerkingen.'*[18]

2.3 Kosten per patiënt per jaar

De apotheekinkoopprijs (AIP), doseringsschema en berekening van kosten per patiënt per jaar van ipilimumab, nivolumab en pembrolizumab zijn weergegeven in Tabel 2.
De aannames voor de schatting van de kosten per patiënt zijn gebaseerd op de volgende bronnen: Z-index van november 2025 voor de kostprijs van de geneesmiddelen, CM-8HW studie voor het gemiddeld aantal toedieningen en de behandelduur van ipilimumab gecombineerd met nivolumab. Voor de gemiddelde behandelduur van pembrolizumab is gebruik gemaakt van de nivolumab monotherapie arm uit de CM-8HW studie, want de effectiviteit van nivolumab en pembrolizumab wordt gelijk verondersteld. Het Zorginstituut verwacht daarmee ook een gelijke gemiddelde behandelduur. Voor deze budgetimpactanalyse zijn de data betreffende de centraal bevestigde *first lines* populatie met data cutoff 04/2025 gebruikt.

Ipilimumab gecombineerd met nivolumab
De AIP van ipilimumab is €3.268,50 voor 50 mg. De dosering is 1 mg/kg elke 3 weken voor maximaal 4 cycli. Voor ipilimumab bedroeg het gemiddelde aantal toedieningen 3,6 per patiënt in de CM-8HW studie.[14] In deze budgetimpactanalyse wordt uitgegaan van een gemiddeld

lichaamsgewicht van 70 kg, dus er zijn twee flacons van 50 mg per keer nodig (rekening houdend met verspilling).

De AIP voor nivolumab is €2.430,15 voor 240 mg. De dosering is 240 mg elke 3 weken voor maximaal 4 cycli, gevolgd door 480 mg elke vier weken voort te zetten tot progressie van de ziekte, onaanvaardbare toxiciteit of tot 24 maanden bij patiënten zonder ziekteprogressie. In de CM-8HW studie was het gemiddeld aantal toedieningen met nivolumab in de combinatie-arm 19,2 (= ongeveer 76 weken).[14]

Pembrolizumab
De AIP van pembrolizumab is €5.248,76 voor 200 mg. De dosering is 200 mg elke 3 weken tot progressie van de ziekte of onaanvaardbare toxiciteit of tot 24 maanden bij patiënten zonder ziekteprogressie. Voor pembrolizumab is gebruik gemaakt van de data betreffende de nivolumab monotherapie uit de CM-8HW studie. Het gemiddeld aantal toedieningen van nivolumab was 21,3, wat omgerekend gelijk is aan ongeveer 77 weken behandelen (eerst 6 keer 2 wekelijks 240 mg, daarna 3 weken niets en dan vanaf week 16 om de 4 weken 480 mg). Er wordt aangenomen dat de gemiddelde behandelduur van nivolumab monotherapie gelijk is aan een gemiddelde behandelduur van pembrolizumab monotherapie. Een behandelduur van 77 weken is dus gelijk aan gemiddeld 25,7 toedieningen van pembrolizumab (want 200 mg om de 3 weken).

In de budgetimpactanalyse is aangenomen dat patiënten halfjaarlijks starten met de behandeling omdat het alleen nieuwe patiënten zijn. Deze correctie is toegepast door aan te nemen dat alle patiënten die in het eerste jaar van hun behandeling starten, dit doen op week 26 en vervolgens hun behandeling volledig afmaken. Op basis hiervan is berekend hoeveel doseringen een patiënt ontvangt in jaar 1, 2 en 3. Deze berekeningen zijn ook weergegeven in tabel 2.

In de analyse wordt er ook van uitgegaan dat er verspilling optreedt van nivolumab en ipilimumab. Pembrolizumab kent een vaste dosering van 200 mg, wat betekent dat daarbij geen verspilling plaatsvindt.

Er wordt in deze BIA geen rekening gehouden met het eigen risico en/of eigen bijdragen.

De kosten per patiënt per behandeling wordt weergegeven in tabel 2.

Tabel 2: Kosten per patiënt van ipilimumab + nivolumab en pembrolizumab monotherapie

	ipilimumab (combinatiebehandeling)	*Nivolumab (combinatiebehandeling)*	*Pembrolizumab (monotherapie)*
AIP per flacon	€ 3.268,50 (50 mg)	€ 2.430,15 (240 mg)	€ 2.624,38 (100 mg)
Dosering	1 mg/kg elke 3 weken voor maximaal 4 doseringen	240 mg elke 3 weken voor maximaal 4 doseringen, gevolgd door 480 mg elke vier weken	200 mg elke 3 weken
Gemiddeld aantal doseringen	3,6	19,2	25,7
Aantal weken behandeling	12	75,8	77,2
Gemiddelde dosering per toediening*	100 mg	240 mg of 480 mg	200 mg
Kosten per toediening	€ 6.537	€2.430,15 of € 4.830,60	€ 5.248,76

Aantal doses jaar 1 (halfjaarlijkse instroom)	3,6	6,78	8,71
Aantal doses jaar 2	0	12,42	17,03
Aantal doses jaar 3	0	0	0
Totale kosten per behandeling	**€ 23.533**	**€82.625**	**€135.068**
Totale Kosten per behandeling ipilimumab + nivolumab	**€106.158**		

* afgerond vanwege aanname dat er verspilling plaatsvindt

Scenario's met meer realistische prijzen van nivolumab en pembrolizumab
In de base-case analyse van de BIA is er gebruik gemaakt van de openbare lijstprijzen. Voor zowel nivolumab als pembrolizumab is een breed financieel arrangement van kracht, wat inhoudt dat er financiële afspraken zijn gemaakt tussen de minister van VWS en de registratiehouders van nivolumab en pembrolizumab voor alle huidige en toekomstige indicaties. Om de mogelijke impact hiervan inzichtelijk te maken, zijn er twee aanvullende scenario's doorgerekend. Het Zorginstituut probeert hiermee een meer realistisch scenario door te rekenen, maar benadrukt dat de daadwerkelijk onderhandelde prijzen geheim zijn en dus kunnen afwijken van de prijs die in het scenario is gehanteerd.

Scenario 1: gemiddelde prijskorting voor nivolumab en pembrolizumab
Uit de voortgangsbrief financiële arrangementen 2024 blijkt dat er een gemiddelde korting van 32% wordt bedongen bij intramurale middelen. [17]. In scenario 1 wordt daarom gerekend met een 32% kortingspercentage op de lijstprijs van nivolumab en pembrolizumab. De kosten per patiënt per behandeling zijn dan €79.718 (waarvan €56.185 voor nivolumab) voor de combinatiebehandeling en €91.846 voor pembrolizumab.

Scenario 2: nivolumab monotherapie
Het Zorginstituut merkt op dat er een aanzienlijk verschil bestaat tussen de lijstprijzen van nivolumab en pembrolizumab. Omdat wordt verondersteld dat de effectiviteit van beide middelen vergelijkbaar is, zou ook verwacht kunnen worden dat de daadwerkelijke nettoprijzen van de behandelingen gelijk zouden moeten (gelijke waarde dus gelijke prijzen). Daarom wordt in scenario 2 gerekend met de kosten van nivolumab monotherapie, in plaats van de kosten van pembrolizumab monotherapie. Dit scenario sluit aan bij de CM-8HW waarin ipilimumab in combinatie met nivolumab is vergeleken met nivolumab monotherapie. De kosten per patiënt per behandeling zijn dan €106.158 (waarvan €82.625 voor nivolumab) voor de combinatiebehandeling en €88.944 voor nivolumab monotherapie (proxy pembrolizumab), gebaseerd op de gemiddelde behandelduren uit de CM-8HW studie.

Scenario 3: nivolumab monotherapie en gemiddelde prijskorting voor nivolumab
Dit scenario komt overeen met scenario 2 met het verschil dat er voor nivolumab niet met lijstprijzen wordt gerekend maar met een 32% kortingspercentage (zie ook scenario 1). Er wordt hier dus van uitgegaan dat de prijzen van nivolumab en pembrolizumab gelijk zijn en dat er een gemiddelde korting is bedongen van 32%.[17] De kosten per patiënt per behandeling zijn dan €79.718 (waarvan €56.185 voor nivolumab) voor de combinatiebehandeling en €60.482 voor nivolumab monotherapie (proxy pembrolizumab), gebaseerd op de gemiddelde behandelduren uit de CM-8HW studie.

2.4 Aannames

De berekeningen zijn gebaseerd op de volgende aannames:

- Voor de schatting van het aantal patiënten wordt uitsluitend uitgegaan van de incidentie.
- Van alle incidente CRC patiënten heeft 8,6% een bevestigde dMMR/MSI-H status. Van

deze patiënten had 23% stadium I (n=233), 36% had stadium II (n=368), 29% had stadium III (n=299) en 12% had stadium IV (n=121).

- Aangezien er geen gegevens beschikbaar zijn over het aantal patiënten met colorectaalcarcinoom in stadium I-III dat irresectabel of gemetastaseerde ziekte ontwikkelt, wordt hiervoor een proxy gehanteerd. Hierbij is verondersteld dat het jaarlijkse aantal overleden patiënten per stadium een adequate proxy vormt voor ziekteprogressie. De onderliggende reden hiervoor is dat overlijden in deze populatie samenhangt met doorgemaakte progressie.[16] De percentages die metastasen ontwikkelen zijn dus gebaseerd op 5-jaarsoverlevingscijfers per stadium (IKNL data), waarbij aangenomen wordt dat het percentage dat niet overleeft, metastasen heeft ontwikkeld. Deze percentages zijn als volgt: 4% stadium I, 11% stadium II en 28% bij stadium III. dat 67% van de patiënten met stadium IV dMMR/MSI-H een eerstelijns systemische therapie ontvingen in 2022.[11] Er wordt van uitgegaan dat dit percentage ook geldt voor gemetastaseerde stadium I-III patiënten.
- Er wordt aangenomen dat 70% van de patiënten met irresectabel of gemetastaseerd dMMR/MSI-H CRC in aanmerking komt voor een eerstelijnsbehandeling met immunotherapie bestaande uit ipilimumab plus nivolumab.[12]
- Voor de behandelduur van pembrolizumab wordt uitgegaan van de nivolumab monotherapie arm uit de CM-8HW studie, omdat er wordt uitgegaan van een vergelijkbare effectiviteit en daarom wordt aangenomen dat de behandelduur ook vergelijkbaar is.
- Er wordt uitgegaan van verspilling van nivolumab en ipilimumab. Pembrolizumab kent een vaste dosering van 200 mg waardoor er geen sprake is van verspilling.

3 Budgetimpact

Basecase analyse op basis van lijstprijzen:
In tabel 3 staat een overzicht van het macrokostenbeslag en de totale budgetimpact wanneer ipilimumab in combinatie met nivolumab aan het bestaande behandelingsarsenaal wordt toegevoegd bij de indicatie eerstelijnsbehandeling van volwassen patiënten met irresectabel of gemetastaseerd dMMR of MSI-H colorectaal carcinoom. Deze basecase analyse is gebaseerd op de lijstprijzen van ipilimumab, nivolumab en pembrolizumab.
In de tabel zijn alleen de geneesmiddelkosten meegenomen. Mogelijke extra kosten of besparingen daarbuiten zijn hierbij buiten beschouwing gelaten.
Het macrokostenbeslag van ipilimumab in combinatie met nivolumab bedraagt **€5,6 miljoen** in jaar 1, **€12,9 miljoen** in jaar 2 en **€12,9 miljoen** in jaar 3. Rekening houdend met substitutie, bedraagt de budgetimpact **€127.627** in jaar 1, -**€3,4 miljoen** in jaar 2 en -**€3,4 miljoen** in jaar 3.

Tabel 3: Budgetimpact basecase analyse: gebruik van lijstprijzen

	Jaar 1	Jaar 2	Jaar 3
Marktpenetratie	100%	100%	100%
Aantal patiënten	120	120	120
Totale kosten per jaar ipilimumab i.c.m. nivolumab (macrokostenbeslag)	€ 5.612.581	€ 12.855.643	€ 12.855.643
Totale kosten per jaar pembrolizumab	€5.484.954	€16.208.171	€16.208.171
Budgetimpact	**€127.627**	**-€ 3.352.528**	**-€ 3.352.528**

Scenario 1: gemiddelde prijskorting voor nivolumab en pembrolizumab:
In tabel 4 staat het macrokostenbeslag en de budgetimpact weergegeven als er met een 32% lagere prijs voor nivolumab en voor pembrolizumab wordt gerekend. Dan resulteert een macrokostenbeslag van €9,6 miljoen en een kostenbesparing van -€1,4 miljoen in jaar 3.

Tabel 4: Budgetimpact scenario 1 met gebruik van 32% prijskorting op nivolumab en pembrolizumab

	Jaar 1	Jaar 2	Jaar 3
Marktpenetratie	100%	100%	100%
Aantal patiënten	120	120	120
Totale kosten per jaar ipilimumab i.c.m. nivolumab (macrokostenbeslag)	€ 4.720.230	€ 9.645.512	€ 9.645.512
Totale kosten per jaar pembrolizumab	€3.729.769	€11.021.556	€11.021.556,20
Budgetimpact	**€ 990.461**	**-€ 1.376.044**	**-€ 1.376.044**

Scenario 2: nivolumab monotherapie
In tabel 5 staat het macrokostenbeslag en de budgetimpact weergegeven als voor pembrolizumab wordt uitgegaan van de kosten van nivolumab monotherapie (waar ook de effectiviteit op is gebaseerd). Dan resulteert een macrokostenbeslag van €12,9 miljoen voor de combinatiebehandeling in jaar 3 (hetzelfde als in de base case analyse) en een budgetimpact van €2,2 miljoen.

Tabel 5: Budgetimpact scenario 2 nivolumab monotherapie kosten als proxy voor pemrolizumab

	Jaar 1	Jaar 2	Jaar 3
Marktpenetratie	100%	100%	100%
Aantal patiënten	120	120	120
Totale kosten per jaar ipilimumab i.c.m. nivolumab (macrokostenbeslag)	€ 5.612.581	€ 12.855.643	€ 12.855.643
Totale kosten per jaar nivolumab monotherapie	€ 3.226.024	€ 10.673.219	€ 10.673.219
Budgetimpact	**€ 2.386.557**	**€ 2.182.424**	**€ 2.182.424**

Scenario 3: nivolumab monotherapie en gemiddelde prijskorting

In tabel 6 staat het macrokostenbeslag en de budgetimpact weergegeven als voor pembrolizumab wordt uitgegaan van de kosten van nivolumab monotherapie (waar ook de effectiviteit op is gebaseerd) en er een 32% lagere prijs voor nivolumab wordt aangehouden. Dan resulteert een macrokostenbeslag van €9,6 miljoen voor de combinatiebehandeling in jaar 3 en een budgetimpact van €2,4 miljoen.

Tabel 6: Budgetimpact scenario 3 nivolumab monotherapie kosten als proxy voor pemrolizumab en 32% prijskorting

	Jaar 1	Jaar 2	Jaar 3
Marktpenetratie	100%	100%	100%
Aantal patiënten	120	120	120
Totale kosten per jaar ipilimumab i.c.m. nivolumab (macrokostenbeslag)	€ 4.720.230	€ 9.645.512	€ 9.645.512
Totale kosten per jaar nivolumab monotherapie	€ 2.193.696	€ 7.257.789	€ 7.257.789
Budgetimpact	**€ 2.526.534**	**€ 2.387.724**	**€ 2.387.724**

4 Conclusie

Naar verwachting zullen er jaarlijks **120** patiënten met irresectabel of gemetastaseerd dMMR of MSI-H colorectaal carcinoom gebruik gaan maken van eerstelijnsbehandeling met ipilimumab in combinatie met nivolumab. De kosten per patiënt per behandeling bedragen **€106.158 (waarvan €23.533 voor ipilimumab en €82.625 voor nivolumab).** Er vindt substitutie plaats van pembrolizumab, waarvan de kosten per patiënt per behandeling **€135.068** bedragen, als dit gebaseerd is op de pembrolizumab lijstprijs en de gemiddelde behandelduur van nivolumab monotherapie uit de CM-8HW studie.

In jaar 3 bedraagt het macrokostenbeslag van ipilimumab in combinatie met nivolumab **€12,9 miljoen (waarvan €2,8 miljoen voor ipilimumab)**. De kostenbesparing komt in hetzelfde jaar uit op -**€3,4 miljoen.**

Er bestaat met name onzekerheid over de daadwerkelijke prijzen van nivolumab en pembrolizumab en de behandelduur van de standaardbehandeling met pembrolizumab. Als er uitgegaan wordt van een lagere prijs van nivolumab en pembrolizumab vanwege prijsonderhandelingen dan is de kostenbesparing lager dan in de basecase analyse. Wanneer wordt gerekend met de kosten van nivolumab monotherapie in plaats van met de kosten van pembrolizumab monotherapie, in lijn met de uitgevoerde CM-8HW studie, dan bedraagt de budgetimpact **€2,2 miljoen**. In het scenario waarin uitgegaan wordt van alleen nivolumab prijzen en een 32% prijskorting op nivolumab dan resulteert een budgetimpact van **€2,4 miljoen.**

De inhoudelijke bespreking is afgerond in de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) vergadering van 16 februari 2026.

5 Referenties

1. European Medicines Agency. Yervoy (ipilimumab): Summary of Product Characteristics. 2025.
2. Richtlijnendatabase Colorectaal Carcinoom. 2021 Beschikbaar via: Gemetastaseerd colorectaalcarcinoom (CRC) - Richtlijn - Richtlijnendatabase.
3. Van Cutsem E, Cervantes A, Nordlinger B, *et al*. Metastatic colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2014 Sep.
4. Benson AB, Venook AP, Al-Hawary MM, *et al*. NCCN Guidelines® Insights Colon Cancer, Version 2.2018. J Natl Compr Canc Netw 2018;16(4):359–369.
5. Sepulveda AR, Hamilton SR, Allegra CJ, *et al.* Molecular Biomarkers for the Evaluation of Colorectal Cancer: Guideline From the American Society for Clinical Pathology, College of American Pathologists, Association for Molecular Pathology, and the American Society of Clinical Oncology. J Clin Oncol. 2017 May 1;35(13):1453-1486.
6. FMS (2021). Colorectaal carcinoom. Retrieved 7 oktober 2025, from https://richtlijnendatabase.nl/richtlijn/colorectaal_carcinoom_crc/startpagina_-_colorectaal_carcinoom.html.
7. Cervantes A, Adam R, Roselló S, *et al*. Metastatic colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology 2023; 34: 10-32.
8. CieBOM (2021). Pembrolizumab als eerstelijnsbehandeling van het gemetastaseerd microsatellietinstabiel colorectaal carcinoom. Retrieved 24 oktober 2025, from https://www.nvmo.org/bom/pembrolizumab-als-eerstelijnsbehandeling-van-het-gemetastaseerd-microsatellietinstabiel-colorectaal-carcinoom/.
9. NVMO cB (2025). Nivolumab en ipilimumab bij gemetastaseerd microsatellietinstabiel colorectaal carcinoom. Retrieved 7 oktober 2025, from https://www.nvmo.org/bom/nivolumab-en-ipilimumab-bij-gemetastaseerd-microsatellietinstabiel-colorectaal-carcinoom/.
10. Nederlandse Kankerregistratie (NKR). Cijfers over darmkanker: Incidentie - Grafiek. 2025. Beschikbaar via: NKR Cijfers | Incidentie - Grafiek.
11. Bristol Myers Squibb (BMS). Prospective Dutch CRC cohort (PLCRC) report, 2022.
12. Adviesraad dMMR of MSI-h irresectabel of gemetastaseerd colorectaalcarcinoom. April 2025.
13. Bristol Myers Squibb (BMS). Bristol Myers Squibb Receives European Commission Approval for Opdivo (nivolumab) plus Yervoy (ipilimumab) for the First-Line Treatment of Adult Patients with Unresectable or Advanced Hepatocellular Carcinoma. 2025 Beschikbaar via: BMS press release.
14. André T, Overman MJ, Lonardi S, et al. Nivolumab plus ipilimumab versus nivolumab in microsatellite instability-high metastatic colorectal cancer (CheckMate 8HW): a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet. 2025;395:1234-45 [Geraadpleegd op 2025 Jan 25]. Beschikbaar via: https://doi.org/10.1016/S0140-6736(24)02848-4. Supplementary appendix Table S2: Exposure and duration of therapy in all treated patients.
15. Diaz LA, Shiu K-K, Kim T-W, et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for microsatellite instability-high or mismatch repair-deficient metastatic colorectal cancer (KEYNOTE-177): final analysis of a randomised, open-label, phase 3 study. Lancet Oncol. 2022;23:659-70 Beschikbaar via https://doi.org/10.1016/S1470-2045(22)00197-8.
16. Integraal Kankercentrum Nederland (IKNL). Cijfers over darmkanker. 2025 [Geraadpleegd op 2025 Mar 7]. Beschikbaar via: [URL]. Cijfers over darmkanker.
17. Voortgangsbrief financiële arrangementen geneesmiddelen 2024 | Kamerstuk | Rijksoverheid.nl
18. NVMO cB (2025). Plaatsbepaling van ipilimumab en nivolumab bij gevorderd MSI-H/dMMR colorectaal carcinoom. Retrieved 8 januari 2026, from https://www.nvmo.org/bom/plaatsbepaling-van-ipilimumab-en-nivolumab-bij-gevorderd-msi-h-dmmr-colorectaal-carcinoom/.

Zorginstituut Nederland

Farmaco-economisch rapport voor ipilimumab (Yervoy®) i.c.m. nivolumab (Opdivo®) bij de eerstelijnsbehandeling van irresectabel of gemetastaseerd mismatch-repair-deficiënt (dMMR) of microsatellietinstabiliteit-hoog (MSI-H) colorectaal carcinoom (CRC)

Onderdeel van de initiële beoordeling van specialistische geneesmiddelen

Definitief 16 februari 2026

Colofon

Zaaknummer	2025010711
Contactgegevens	A.van der Waal Manager Geneesmiddelen vragen@zinl.nl 020-7978227
Afdeling	Directie Onderzoek, Ontwikkeling en Geneesmiddelen Team Geneesmiddelen
Registratiehouder	Bristol Myers Squibb
Bijlage(n)	Bijlage A: Methodiek en resultaten zoals beschreven door de registratiehouder Bijlage B: Discussiepunten t.a.v. het dossier van de registratiehouder

Inhoudsopgave

Colofon **2**

Farmaco-economisch rapport **4**
Inleiding 4
Te beoordelen behandeling en bijbehorende indicatie 4
Referentiewaarde 4
Vergelijkende behandeling 5
Kosteneffectiviteitsanalyse 5
Resultaten van de kosteneffectiviteitsanalyse zoals gerapporteerd door de registratiehouder 6
Discussie 6
Weging en oordeel van het Zorginstituut 7
Eindconclusie 8

Bijlage A: Methodiek en resultaten zoals beschreven door de registratiehouder 9

Bijlage B: Discussiepunten t.a.v. het dossier van de registratiehouder 16

Referenties **19**

Farmaco-economisch rapport

Inleiding

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

Het bepalen van de kosteneffectiviteit van een behandeling houdt in dat het Zorginstituut zowel de kosten als de effecten van twee behandelingen met elkaar vergelijkt. Doel ervan is dat duidelijk wordt hoeveel het verschil in effect (de meerwaarde) ons als samenleving nu eigenlijk extra kost. Er zijn voorschriften over welke kosten en effecten wel of niet worden meegenomen in deze berekening. Uitgangspunt daarbij is om altijd het perspectief vanuit de maatschappij te bezien. Aan de kostenkant gaat het bijvoorbeeld om aanschafkosten van het geneesmiddel, kosten van ziekenhuisopname, kosten van zorg bij complicaties, maar ook om financiële winst bijvoorbeeld in de vorm van minder arbeidsverzuim. Aan de effectenkant wordt zowel het effect op de overleving als het effect op de kwaliteit van leven meegenomen. Dit drukt men uit in de zogenaamde QALY (quality adjusted life year): een levensjaar gecorrigeerd voor de kwaliteit van leven. De totale extra kosten worden vervolgens gedeeld door het aantal extra QALY's, met de kosten per gewonnen QALY als resultaat. Dit noemen we de incremental cost effectiveness ratio (ICER).

Per september 2025 hebben de farmaco-economische rapporten van het Zorginstituut een andere lay-out dan u van ons gewend bent. Het hoofdrapport omvat nu uitsluitend een samenvatting. Daarnaast zijn er twee bijlages toegevoegd:

- Bijlage A: hierin vindt u een korte samenvatting van de methoden en resultaten van de analyse van de registratiehouder
- Bijlage B: hierin vindt u een opsomming van de discussiepunten ten aanzien van de analyse van de registratiehouder. Deze discussiepunten zijn ingedeeld in verschillende categorieën (bv. PICOTS en modelstructuur) en ook wordt er aangegeven of het een belangrijk (major) of minder belangrijk (minor) discussiepunt betreft.

Te beoordelen behandeling en bijbehorende indicatie

Ipilimumab (Yervoy®) in combinatie met nivolumab (Opdivo®) is geïndiceerd voor de behandeling van volwassen patiënten met mismatch-repair-deficiënt (dMMR) of microsatellietinstabiliteit-hoog (MSI-H) colorectaalcarcinoom (CRC) in de volgende omstandigheden:

- eerstelijnsbehandeling van inoperabel of gemetastaseerd CRC (dit dossier)
- behandeling van gemetastaseerd CRC na eerdere behandeling met fluoropyrimidine-bevattende chemotherapie (hiervoor is nooit vergoeding aangevraagd).

De registratiehouder vraagt vergoeding aan voor de eerstelijnsbehandeling van irresectabel of gemetastaseerd dMMR/MSI-H CRC. Er wordt geen vergoeding gevraagd voor de inzet na fluoropyrimidine-bevattende chemotherapie, omdat fluoropyrimidine-bevattende chemotherapie niet als eerstelijnsbehandeling in de Nederlandse behandelpraktijk wordt ingezet.[1]

Het Zorginstituut heeft na advisering door de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) geconcludeerd dat behandeling met ipilimumab (Yervoy®) i.c.m. nivolumab (Opdivo®) een therapeutische meerwaarde biedt ten opzichte van pembrolizumab bij patiënten met irresectabel of gemetastaseerd dMMR/MSI-H CRC (zie farmacotherapeutisch rapport paragraaf 4.2).

Referentiewaarde

Het Zorginstituut gebruikt een referentiewaarde om te bepalen of een geneesmiddel kosteneffectief is. De referentiewaarde bepaalt het maximale bedrag dat we als samenleving per

extra QALY willen uitgeven. Bij patiënten met irresectabel of gemetastaseerd dMMR/MSI-H CRC is een referentiewaarde van €20.000 per gewonnen QALY vastgesteld.

Het Zorginstituut bepaalt de referentiewaarde door te kijken naar de hoeveelheid gezondheid die iemand verliest door een ziekte. Dit wordt de ziektelast genoemd. De ziektelast wordt berekend met de *proportional shortfall* methode. Om dit te kunnen berekenen wordt ook de *absolute shortfall* in kaart gebracht. Voor irresectabel of gemetastaseerd dMMR/MSI-H CRC bedraagt de *proportional shortfall* 0,35 en de *absolute shortfall* 3,54 QALY's. Deze ziektelastschatting is relatief laag omdat deze patiënten nu ook al een effectieve behandeling kunnen krijgen.

Vergelijkende behandeling

In de kosteneffectiviteitsanalyse is ipilimumab (Yervoy®) in combinatie met nivolumab (Opdivo®) vergeleken met de standaardbehandeling pembrolizumab monotherapie. Echter is daarvoor gebruik gemaakt van effectiviteitsdata van nivolumab monotherapie. Dit omdat ipilimumab in combinatie met nivolumab in de klinische studie (CheckMate-8HW (CM-8HW) studie) direct is vergeleken met nivolumab monotherapie. In de kosteneffectiviteitsanalyse wordt aangenomen dat nivolumab en pembrolizumab gelijk zijn voor wat betreft de effectiviteit. Dit is gebaseerd op een naïeve indirecte vergelijking van data (zie ook het farmacotherapeutische rapport H 3.3.1.2) en input van Nederlandse klinische experts. In het vervolg van dit rapport wordt de vergelijkende behandeling (pembrolizumab) aangeduid als 'proxy pembrolizumab'.

In de kosteneffectiviteitsanalyse wordt chemotherapie niet meegenomen als vergelijkende behandeling, omdat dit niet meer wordt ingezet als standaardbehandeling in Nederland.

Kosteneffectiviteitsanalyse

De registratiehouder heeft een kosteneffectiviteitsanalyse uitgevoerd (zie Bijlage A voor meer informatie over de methode). Daarbij is gebruik gemaakt van een semi-Markov model, bestaande uit drie gezondheidstoestanden: progressievrije overleving (PFS), progressieve ziekte (PD) en overlijden. De belangrijkste klinische studie die geldt als input voor het model is de CM-8HW studie (centraal bevestigde populatie)[2] Ter validatie is gebruik gemaakt van de CheckMate-142 studie (CM-142)[3] en de KEYNOTE-177 studie[4].

De CM-8HW studie is de registratiestudie van ipilimumab in combinatie met nivolumab (zie voor uitgebreide informatie ook het farmacotherapeutisch rapport paragraaf 3.2). Dit is een fase III gerandomiseerde studie waarin de combinatie ipilimumab en nivolumab werd vergeleken met enerzijds nivolumab monotherapie en anderzijds met chemotherapie.[2] De klinische resultaten van de CM-8HW studie zijn gemeten over een periode 55 maanden (data cutoff 4/2025). De 4/2025 data zijn geëxtrapoleerd naar een tijdsperiode van 30 jaar (levenslange tijdshorizon).

Patiënten met lokaal bevestigde, irresectabele of gemetastaseerde MSI-H of dMMR CRC werden geïncludeerd (*intention to treat,* (ITT)-populatie). Centrale bevestiging (primaire effectiviteitspopulatie) werd vervolgens middels immunohistochemie (IHC) uitgevoerd voor de MMR-status of middels een PCR-test voor de MSI-status. Patiënten die geen of één eerdere behandeling hadden voltooid, werden gerandomiseerd (2:2:1) naar ipilimumab i.c.m. nivolumab, nivolumab monotherapie of chemotherapie ± bevacizumab of cetuximab. In Checkmate-8HW worden dus resultaten voor verschillende populaties gepresenteerd: ITT-populatie (enkel lokaal getest) versus effectiviteitspopulatie (centraal bevestigd), first-line (patiënten die ipilimumab i.c.m. nivolumab als eerstelijns behandeling kregen) versus across lines (patiënten die ipilimumab i.c.m. nivolumab als eerste of laterelijnsbehandeling kregen). Omdat vergoeding wordt aangevraagd voor eerstelijnsbehandeling is de base-case analyse gebaseerd op de ***first-line populatie.*** Vervolgens zijn er door de registratiehouder twee base-case analyses uitgevoerd. Een op basis van de ITT populatie, dus patiënten die enkel op basis van een lokale test geclassificeerd waren als dMMR/MSI-H. En de andere base-case was gebaseerd op de effectiviteitspopulatie, dus de patiënten die vervolgens ook de centrale bevestiging van de dMMR/MSI-H status hadden.

Utiliteiten zijn ontleend aan EQ-5D-3L zoals gemeten in de CM-8HW studie en omgezet naar Nederlandse waarden. Kostprijzen zijn geïnformeerd via de Z-index, CBS data (prijsindex) en referentieprijzen uit de kostenhandleiding van het Zorginstituut.

In het model zijn kosten binnen de gezondheidszorg, patiënt- en familiekosten, en kosten in andere sectoren meegenomen.

De winst in QALYs wordt met name gedreven door een langere progressievrije overleving en daardoor een langere algehele overleving voor de combinatiebehandeling ipilimumab plus nivolumab.

Resultaten van de kosteneffectiviteitsanalyse zoals gerapporteerd door de registratiehouder

	Ipilimumab + nivolumab	Proxy pembrolizumab	Incrementeel
LYs	9,3 (7,8-10,5)	8,1 (6,9-9,1)	1,2
QALYs	7,3 (6,1-8,2)	6,3 (5,4-7,1)	0,993
PFS	6,4 (5,0-7,4)	5,3 (4,3-6,3)	1,056
PD	0,9 (0,5-1,5)	1,0 (0,8-1,2)	-0,061
Totale kosten	€ 339.259 (€ 216.436-€ 492.744)	€ 339.852 (€210.808 – €500.594)	- € 593
ICER per QALY			Dominant
NMB	-€193.259	-€213.852	€ 20.449

Afkortingen: BI = betrouwbaarheidsinterval; LYs = Life Years; QALYs= Quality Adjusted Life Years; ICER = incremental cost effectiveness ratio; NMB = Net Monetary Benefit

Uit de resultaten van de registratiehouder blijkt dat de totale kosten van proxy pembrolizumab hoger zijn dan de kosten van ipilimumab i.c.m. nivolumab. Dit komt met name doordat de totale geneesmiddelkosten van proxy pembrolizumab hoger zijn dan die van de combinatiebehandeling: pembrolizumab kost €133.900 en ipilimumab i.c.m. nivolumab kost €106.473 op basis van lijstprijzen. De hogere kosten voor proxy pembrolizumab komen doordat dit middel vaker toegediend moet worden (gemiddeld 25,7 toedieningen pembrolizumab ten opzichte van 19,2 toedieningen nivolumab als onderdeel van de combinatiebehandeling). Daarnaast is ook de lijstprijs per toediening van pembrolizumab hoger dan van nivolumab (€5.249 versus €4.860). De mantelzorgkosten en indirecte medische kosten van de combinatiebehandeling zijn hoger dan bij proxy pembrolizumab als gevolg van langere overleving bij de combinatiebehandeling. Uiteindelijk onder de streep is het verschil in kosten nihil.

Discussie

Het Zorginstituut heeft de kosteneffectiviteitsanalyse van de registratiehouder zorgvuldig beoordeeld en hierbij verschillende sterke punten en kritiekpunten geïdentificeerd. De belangrijkste discussiepunten zijn hieronder beschreven.

- Het Zorginstituut kan zich vinden in de gekozen modelstructuur gezien deze overeen komt met de structuur van eerdere modellen binnen dit ziektegebied.

- In de publicatie van de CM-8HW studie worden resultaten van verschillende populaties gerapporteerd: afhankelijk van de testprocedure voor het bepalen van de dMMR/MSI-H status (lokaal: ITT-populatie; centraal bevestigd: primaire effectiviteitspopulatie) en afhankelijk van de behandellijn *(first lines* versus *across lines*) waarin ipilimumab in combinatie met nivolumab gegeven wordt. In de kosteneffectiviteitsanalyse is gekozen om gegevens te gebruiken van de populatie met centraal bevestigde dMMR/MSI-H, en die in de eerste lijn behandeld wordt (*first lines)*. Deze data zijn (nog) niet gepubliceerd. Het Zorginstituut is van mening dat dit de relevante populatie is, aangezien patiënten in Nederland in de eerste lijn behandeld zullen worden met ipilimumab i.c.m. nivolumab. Bovendien heeft de beroepsgroep aangegeven dat de centrale testprocedure het best aansluit bij de testen die worden ingezet in de Nederlandse praktijk (zie voor een verdere uiteenzetting bijlage 8 van het farmacotherapeutisch rapport).

- Als vergelijkende behandeling is in de kosteneffectiviteitsanalyse uitgegaan van nivolumab monotherapie als proxy voor pembrolizumab. Het Zorginstituut veronderstelt op basis van het werkingsmechanisme, literatuur en klinische expert opinie dat het effect van beide middelen vergelijkbaar is in de relevante populatie. Er is echter geen direct vergelijkende studie uitgevoerd waarin nivolumab en pembrolizumab zijn vergeleken. Dit leidt dus wel nog steeds tot enige onzekerheid in de kosteneffectiviteitsanalyse. Het Zorginstituut verwacht dat de impact daarvan beperkt is.

- Pembrolizumab en nivolumab zijn bij dMMR/MSI-H CRC geen kosteneffectieve behandelingen als gebruik wordt gemaakt van de lijstprijzen. Voor beide middelen is bekend dat er financiële arrangementen gelden en dat de nettoprijzen dus lager liggen. Het is onbekend welke kortingspercentages van toepassing zijn op beide middelen. Dit zorgt voor onzekerheid in de kosteneffectiviteitsanalyse: in een scenarioanalyse waar een prijskorting van 32% wordt toegepast op beide lijstprijzen (het gemiddelde kortingspercentage wat VWS voor intramurale geneesmiddelen heeft onderhandeld in 2023[1]), blijkt dat de ICER stijgt van dominantie naar €13.795 per QALY. Deze ICER valt echter nog steeds onder de referentiewaarde van €20.000 per QALY.

- Het Zorginstituut acht het onrealistisch dat de kosten van een behandeling met pembrolizumab monotherapie in de praktijk zoveel hoger zouden uitvallen dan de kosten van een behandeling met nivolumab monotherapie, omdat er voor beide middelen een financieel arrangement van kracht is. In de kosteneffectiviteitsanalyse is dit echter wel het geval. Er wordt voor proxy pembrolizumab uitgegaan van een gelijke behandelduur als nivolumab in de CM-8HW studie (in lijn met bovengenoemde punt over de gelijk veronderstelde effectiviteit). Echter, doordat er een aanzienlijk verschil bestaat in de lijstprijzen van beide middelen, vallen de totale kosten van pembrolizumab hoger uit:

    - In een scenarioanalyse waarin door het Zorginstituut gerekend wordt met de kosten van nivolumab (monotherapie) in plaats van de kosten van pembrolizumab monotherapie als standaardbehandeling (op basis van de lijstprijzen), laat zien dat dit veel impact heeft op de ICER: de probabilistische ICER stijgt naar circa €35.000 per QALY. Deze ICER ligt boven de referentiewaarde van €20.000 per QALY. In dit scenario zou een prijskorting van ongeveer 60% nodig zijn voor ipilimumab om te komen tot een kosteneffectieve inzet.

    - In een extra scenario heeft het Zorginstituut vervolgens inzichtelijk gemaakt wat de impact op de ICER is wanneer zowel de kosten van nivolumab in plaats van de kosten van pembrolizumab worden gehanteerd, als een prijskorting van 32% op de lijstprijs van nivolumab. Dit resulteert in een probabilistische ICER van €36.255 per QALY. Bij dit scenario zou er ongeveer 75% van de prijs van ipilimumab af moeten om onder de referentiewaarde van €20.000 per QALY te komen.

- Het kosteneffectiviteitsmodel voorspelt een overlevingswinst van circa 10% voor ipilimumab i.c.m. nivolumab ten opzichte van proxy pembrolizumab. De winst houdt aan tot 10 jaar na start met de behandeling. Daarna wordt het verschil steeds kleiner. Er is een scenario analyse uitgevoerd waarbij het effect van de behandelingen 8 jaar na de start ervan aan elkaar gelijk wordt gesteld. Dit blijkt echter weinig invloed op de ICER te hebben, want het resultaat van dominantie verandert niet door deze aanpassing.

Weging en oordeel van het Zorginstituut

Het Zorginstituut concludeert dat de kosteneffectiviteitsanalyse van voldoende kwaliteit is en dat de resultaten bruikbaar zijn voor besluitvorming.

[1] Rijksoverheid (2025). Kamerbrief voortgang financiële arrangementen geneesmiddelen 2024. Via https://www.rijksoverheid.nl/documenten/kamerstukken/2025/05/19/kamerbrief-over-voortgangsbrief-financiele-arrangementen-geneesmiddelen-2024

Het Zorginstituut heeft vertrouwen in de kosteneffectiviteitsanalyse omdat de input data van het model grotendeels zijn gebaseerd op een gerandomiseerde studie, waarbij gekozen is voor de groep die het meest representatief lijkt voor de Nederlandse praktijk. Daarnaast komt de gebruikte modelstructuur overeen met eerdere modellen binnen dit ziektegebied. Tot slot heeft de registratiehouder aanpassingen gedaan aan het model conform verzoeken van het Zorginstituut en zijn voor de belangrijke onzekerheden scenarioanalyses uitgevoerd. De mate waarin ipilimumab kosteneffectief is wordt sterk beïnvloedt door de onzekerheid over de daadwerkelijke kosten van zowel nivolumab als van pembrolizumab en in hoeverre deze kosten verschillen van elkaar. Scenarioanalyses zoals uitgevoerd door de registratiehouder en door het Zorginstituut maken inzichtelijk hoe groot deze impact is. Ook bestaat er nog onzekerheid over de gemiddelde behandelduur van de huidige behandeling met pembrolizumab ten opzichte van de gemiddelde behandelduur van de combinatiebehandeling.

Eindconclusie

Bij een referentiewaarde van €20.000 per QALY is ipilimumab in combinatie met nivolumab kosteneffectief ten opzichte van proxy pembrolizumab wanneer wordt uitgegaan van lijstprijzen. Wanneer echter wordt aangenomen dat de daadwerkelijke behandelkosten van pembrolizumab en nivolumab lager liggen en vergelijkbaar zijn, dan blijkt ipilimumab in combinatie met nivolumab geen kosteneffectieve behandeling. In dat geval zou er dus over de prijs van ipilimumab onderhandeld moeten worden om te komen tot een kosteneffectieve inzet. Het Zorginstituut heeft hiertoe verschillende scenarioanalyses uitgevoerd.

De inhoudelijke bespreking is afgerond in de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) vergadering van 16 februari 2026.

Bijlage A: Methodiek en resultaten zoals beschreven door de registratiehouder

Methodiek

1. PICOTS

In tabel 1 staat de PICOTS beschreven van de farmaco-economische analyse. Een aantal zaken zijn daarbij belangrijk te benoemen:

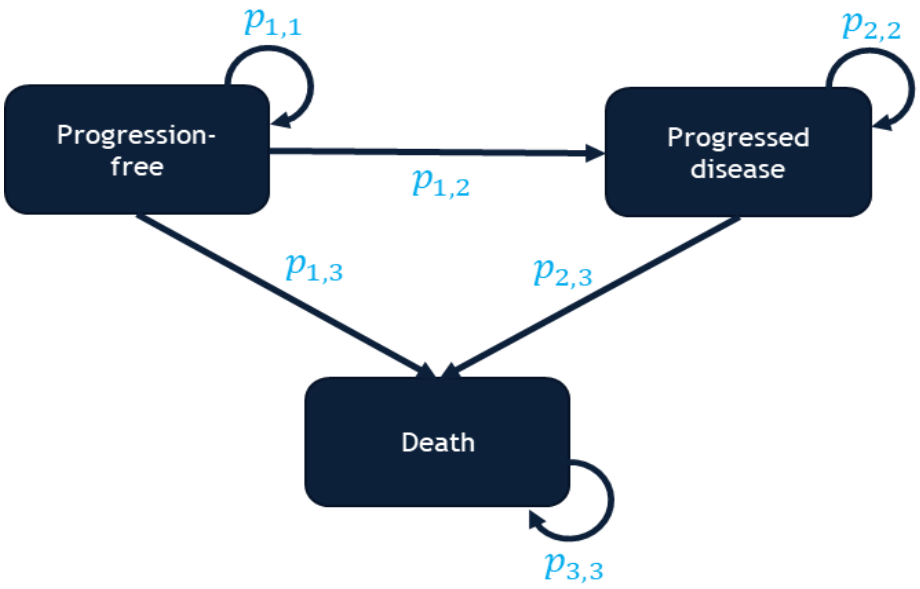
- De analyse in het farmaco-economische model wijkt af van de primaire (en gepubliceerde) effectiviteitsanalyses in de CM-8HW-studie. De primaire effectiviteitsanalyses zijn uitgevoerd bij de *across lines* patiënten met dMMR/MSI-H mCRC, waarbij patiënten dus al eerder behandeld konden zijn. Omdat deze beoordeling echter alleen betrekking heeft op de inzet van ipilimumab in combinatie met nivolumab in de eerste lijn, zijn de (ongepubliceerde) data van de *first lines* patiënten in de kosteneffectiviteitsanalyse gebruikt .
- De vergelijkende behandeling in het farmaco-economische model is pembrolizumab terwijl de vergelijkende behandeling in de CM-8HW-studie nivolumab was. De registratiehouder neemt nivolumab als proxy voor pembrolizumab, omdat in Nederland pembrolizumab de standaardbehandeling is bij deze patiënten. Er wordt hierbij aangenomen dat de effectiviteit van nivolumab gelijk is aan die van pembrolizumab. Nederlandse klinische experts hebben bij navraag door de registratiehouder aangegeven dat verwacht wordt dat het effect van nivolumab monotherapie en pembrolizumab monotherapie in dezelfde orde van grootte ligt. Daarnaast wordt in het cieBOM advies voor ipilimumab i.c.m. nivolumab aangegeven dat nivolumab off-label kan worden ingezet als monotherapie bij dMMR solide tumoren bij het ontbreken van standaardtherapie.[5] De kosten van de vergelijkende behandeling in de basecase van het farmaco-economische model zijn zowel gebaseerd op pembrolizumab (prijs) als op nivolumab (gemiddelde behandelduur) data.

Tabel 1: PICOTS van de kosteneffectiviteitsanalyse.

Patiëntenpopulatie	Volwassen patiënten met irresectabel of gemetastaseerd dMMR/ MSI-H CRC die nog geen eerdere systemische behandeling voor gemetastaseerde ziekte hebben ondergaan (eerstelijnsbehandeling).
Interventie	Ipilimumab in combinatie met nivolumab iedere 3 weken met een maximum van 4 doses (maximaal 12 weken), gevolgd door nivolumab monotherapie tot progressie van de ziekte, onaanvaardbare toxiciteit of tot 24 maanden bij patiënten zonder ziekteprogressie.
Vergelijkende behandeling	Pembrolizumab monotherapie. Hier wordt nivolumab monotherapie genomen als proxy voor pembrolizumab monotherapie. De behandelduur is tot progressie, onaanvaardbare toxiciteit of tot maximaal 24 maanden.
Uitkomsten	- Progressievrije overleving (PFS) - Algehele overleving (OS) - Kwaliteit van leven - Ongunstige effecten - Percentage stakers
Tijd	Levenslang (30 jaar)
Setting	De opstartfase met duale immunotherapie dient plaats te vinden in een ipilimumab gespecialiseerd ziekenhuis.

2. Modelstructuur

Er is gebruik gemaakt van een semi-Markov model, bestaande uit de volgende gezondheidstoestanden: progressievrij (PF), progressieve ziekte (PD) en sterfte. In figuur 1 is de modelstructuur weergegeven.



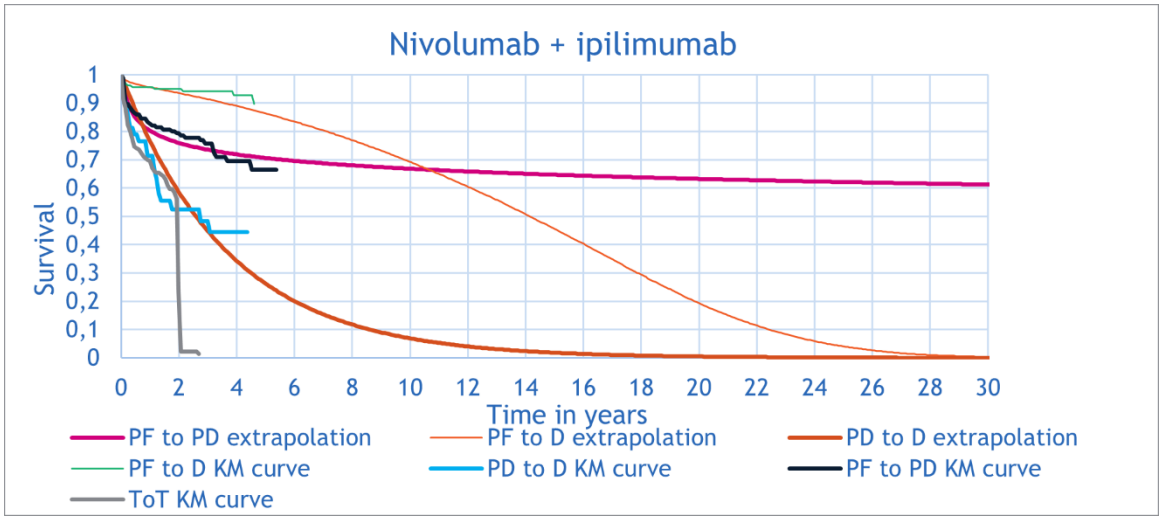
Figuur 1: Modelstructuur

3. *Verdeling van patiënten over gezondheidstoestanden*

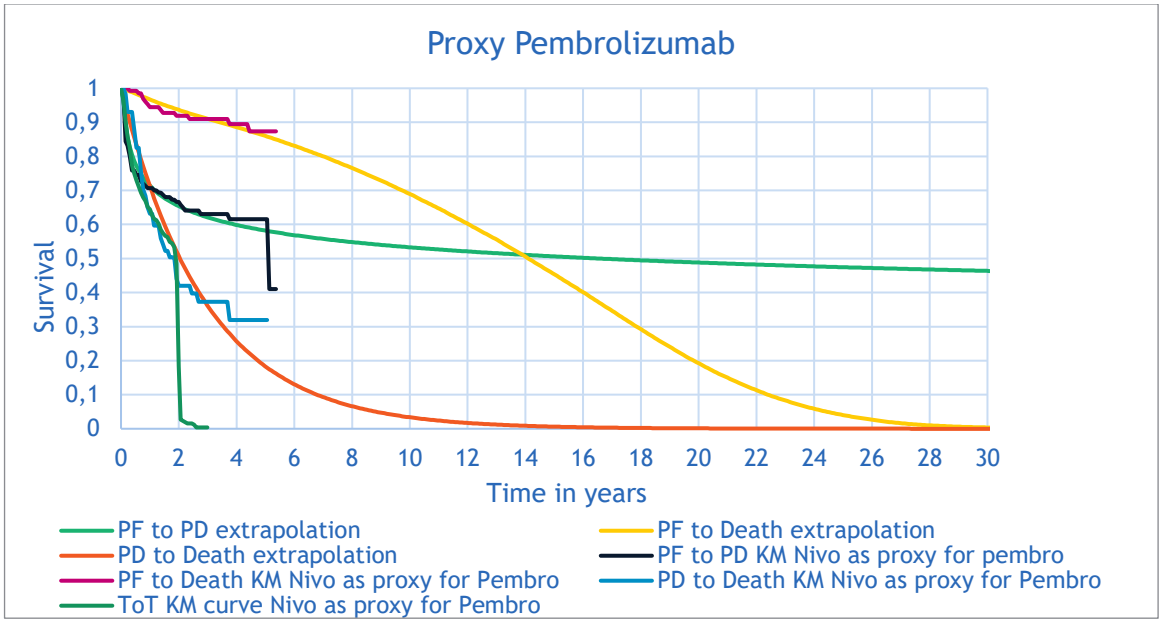
Voor het bepalen van de transitiekansen in het model zijn data gebruikt die zijn verkregen uit de CM-8HW studie[2], en CBS sterftecijfers.

De CM-8HW is de registratiestudie van ipiliumab gecombineerd met nivolumab, waarin deze combinatietherapie wordt vergeleken met nivolumab monotherapie. Belangrijk hierbij te benoemen is dat er in deze studie verschillende subgroepen zijn te onderscheiden, namelijk: *first line* (1L) versus *across lines*, centraal bevestigd versus alle patiënten (ITT). De beoordeling in het farmacotherapeutische rapport is primair gebaseerd op de *across-lines* centraal bevestigde populatie. In de kosteneffectiviteitsanalyse is daarom ook gebruik gemaakt van de *first line* centraal bevestigde data.

De door de registratiehouder gekozen base-case curves voor de twee behandelarmen staan weergegeven in figuur 2 en figuur 3.



Figuur 2: De lange-termijn curves die in het model zijn gebruikt voor de combinatiebehandeling



Figuur 3: De lange-termijn curves die in het model zijn gebruikt voor de monotherapie

Overgang van progressievrije toestand naar progressieve ziekte (p1,2)
De verschuiving van patiënten tussen de progressievrije gezondheidstoestand naar progressieve ziekte wordt bepaald op basis van extrapolaties van de *first lines* tijd-tot-progressie (TTP)-data uit CM-8HW, zowel voor ipilimumab plus nivolumab (n=171) als proxy pembrolizumab (n=170). In figuur 2 en 3 staan de geëxtrapoleerde lijnen weergegeven als *PF to PD extrapolation* (de paarse lijn bij ipilimumab i.c.m. nivolumab en de lichtgroene lijn bij proxy pembrolizumab).

Overgang van progressievrije ziekte naar overlijden (p1,3)
De kans om bij progressievrije ziekte te overlijden (p(1,3)) is geschat op basis van extrapolaties van de *first lines* tijd-tot-event (TTE)-data van de CM-8HW, waarbij de uiteindelijke transitiekans niet lager kan zijn dan de leeftijds- en geslacht gecorrigeerde achtergrondsterfte van het Centraal Bureau voor de Statistiek (CBS). De hoogste kans op sterfte wordt toegepast in het model. In figuur 2 en 3 staan de geëxtrapoleerde lijnen weergegeven als *PF to Death extrapolation* (de dunne oranje lijn bij ipilimumab i.c.m. nivolumab en de gele lijn bij proxy pembrolizumab).

Overgang van progressieve ziekte naar overlijden (p2,3)
De kans om bij progressieve ziekte te overlijden p(2,3) is gebaseerd op extrapolaties van de *first lines* TTE-data van de CM-8HW studie, waarbij wederom de uiteindelijke transitiekans niet lager kan zijn dan de achtergrondsterfte (gecorrigeerd voor leeftijd en geslacht). De hoogste kans op sterfte wordt toegepast in het model. In figuur 2 en 3 staan de geëxtrapoleerde lijnen weergegeven als *PD to Death extrapolation* (de dikke oranje lijn bij beide behandelarmen).

Verder zijn de overgangskansen van progressieve ziekte naar overlijden (p2,3) en de kans op blijvende progressieve ziekte (p2,2) afhankelijk van de verstreken tijd in de progressieve toestand.

In de base-case analyse wordt aangenomen dat het behandeleffect niet afneemt na verloop van tijd (*treatment waning* is niet opgenomen in de base-case analyse van het model). In een scenario analyse wordt onderzocht wat de invloed is op de resultaten als er wordt aangenomen dat het relatieve behandeleffect vanaf 8 jaar na start van de behandeling gelijk is voor ipilimumab plus nivolumab en proxy pembrolizumab (HR van 1,0).

4. Utiliteiten

Voor het bepalen van de utiliteiten van de gezondheidstoestanden heeft de registratiehouder de CM-8HW studie als uitgangspunt genomen. In deze studie is gebruik gemaakt van de EQ-5D-3L-

vragenlijst. Hierop is het Nederlandse tarief toegepast en er heeft een leeftijdscorrectie plaatsgevonden (zie tabel 2). Voor de analyse van de kwaliteit van leven gegevens is gebruik gemaakt van de data cutoff van 04/2025. Er is door de registratiehouder een CM-8HW utiliteiten rapport toegevoegd met daarin een omschrijving van de methoden en resultaten van de utiliteitsanalyse.[6]

Tabel 2 : Overzicht van de in het model gebruikte utiliteiten.

Utiliteit		
Gezondheidstoestand	Waarde (SE)	Bron
PFS	0,795 (0,009)	CM-8HW (data cutoff 04/2025) utiliteiten rapport[6]
PD	0,763 (0,012)	CM-8HW (data cutoff 04/2025) utiliteiten rapport[6]

In het model worden ook disutiliteiten als gevolg van bijwerkingen toegepast. De incidentie van elke bijwerking (graad 3/4) per behandeling is gebaseerd op de CM-8HW studie (across lines ITT populatie). Utiliteitwaarden van bijwerkingen zijn gebaseerd op eerdere beoordelingen van het Zorginstituut.

5. Kosten

De kosten zijn berekend conform de farmaco-economische richtlijn van het Zorginstituut. De kosteneffectiviteitsanalyse is uitgevoerd vanuit een maatschappelijk perspectief, wat betekent dat naast geneesmiddelkosten ook kosten zoals productiviteitsverliezen, mantelzorg-, reis-, en indirect medische kosten worden meegenomen.

Voor het model zijn met name relevant: de kosten van ipilimumab, nivolumab en pembrolizumab, de indirecte medische kosten en mantelzorgkosten. Voor zowel ipilimumab plus nivolumab als voor proxy pembrolizumab is de gemiddelde behandelduur gebaseerd op het gemiddeld aantal toedieningen zoals gemeten in de CM-8HW-studie. In tabel 3 staan de data die gebruikt zijn als input voor het model. In het model worden patiënten maximaal 2 jaar behandeld met nivolumab en proxy pembrolizumab, conform klinische expertadviezen en beide studieprotocollen.

Tabel 3: gemiddelde doseringen en behandelduur uit CSR CM-8HW studie

Behandelduur	**Aantal doseringen**	**Aantal weken behandeling**	**Cumulatieve dosering**	**Bron**
1L inoperabele of gemetastaseerde CRC-patiënten met centraal bevestigde dMMR of MSI-H				
Nivolumab	19,2	75,8	8.332 mg	CSR 1L nivo+ipi
Ipilimumab	3,6		252 mg	CSR 1L nivo+ipi
Nivolumab monotherapie	21,3	77,2	8.837 mg	CSR 1L nivo+ipi
Proxy pembrolizumab	25,73	77,2	5.147 mg	CSR 1L nivo+ipi analoog voor pembrolizumab

De SmPC van nivolumab geeft ook aan dat tot een maximum van 2 jaar behandeld mag worden. In de SmPC van pembrolizumab staat dit niet expliciet vermeld. De relatieve doseringsintensiteit (RDI) heeft de registratiehouder ook geschat op basis van de data uit de CM-8HW studie. Deze

komt neer op 97,9% voor proxy pembrolizumab, 96,1% voor ipilimumab en 96,6% voor nivolumab.

6. Validatie

De modelstructuur komt overeen met eerdere modellen binnen dit ziektegebied die zijn toegepast door andere organisaties voor gezondheidstechnologiebeoordeling, zoals het National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Voor de inputgegevens aangaande het zorggebruik, vervolgbehandelingen, productiviteitsverliezen en mantelzorg zijn kwantitatieve waarden uitgevraagd aan 5 Nederlandse klinische experts.[7] Een externe partij heeft gecontroleerd of de berekeningen in het model correct zijn. De schattingen wat betreft de lange termijn overleving zijn besproken met klinische experts en vergeleken met de CM-142-studie (fase II studie naar ipilimumab gecombineerd met nivolumab).

7. Onzekerheidsanalyses

De registratiehouder heeft een deterministische gevoeligheidsanalyse, een probabilistische analyse, scenario's die verplicht zijn volgens de farmaco-economische richtlijn en een VoI analyse uitgevoerd. Daarnaast heeft de registratiehouder verschillende extra scenarioanalyses uitgevoerd. Het Zorginstituut acht de volgende scenarioanalyses die de registratiehouder heeft uitgevoerd relevant:

1. Alternatieve extrapolaties van de Kaplan-Meier curves voor overgangskansen van progressievrij naar progressieve ziekte (p1,2), van progressievrije ziekte naar overlijden (p1,3) en van progressieve ziekte naar overlijden (p2,3)
2. Prijskorting van 32% wordt toegepast op de lijstprijs van nivolumab en pembrolizumab
3. Gebruik van de CM-8HW data betreffende de lokaal geteste 1L populatie.
4. De gemiddelde leeftijd in het model wordt gelijk gesteld aan de gemiddelde leeftijd uit de CM-8HW studie (60,6 jaar).
5. Treatment waning wordt toegepast waarbij er na 8 jaar behandelen geen verschil in effectiviteit meer is tussen ipilimumab plus nivolumab en proxy pembrolizumab (HR = 1,0).

Resultaten

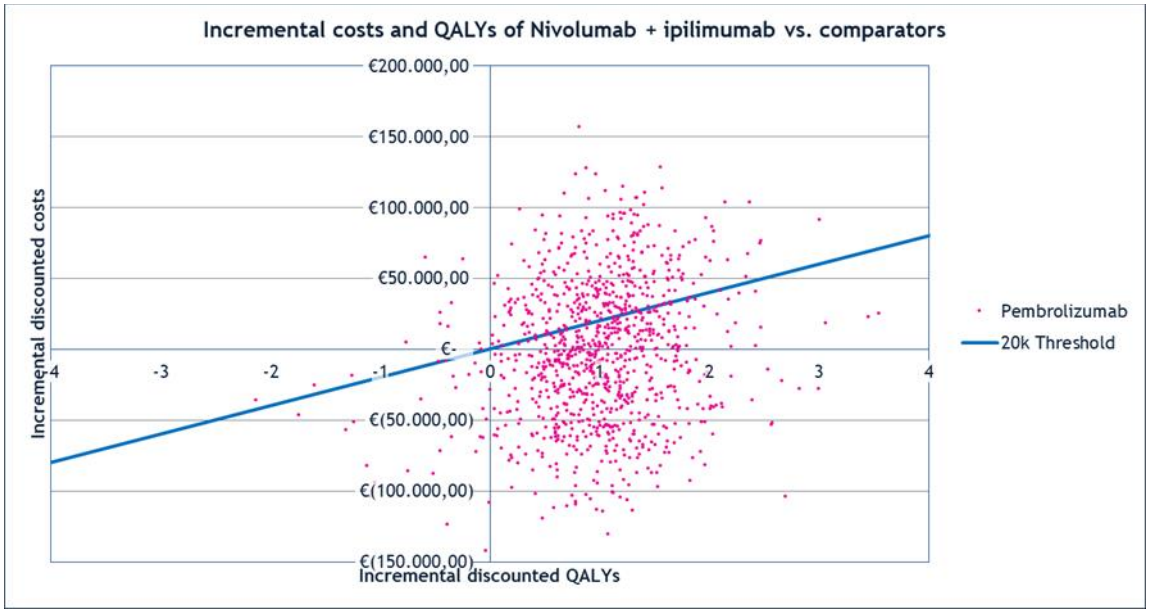
1. Base case analyse

De totale effecten, kosten, ICER en NMB zijn weergegeven in tabel 4. Ipilimumab i.c.m. nivolumab is dominant (meer effecten en bijna gelijke kosten) ten opzichte van proxy pembrolizumab. De kans dat ipilimumab i.c.m. nivolumab kosteneffectief is in vergelijking met proxy pembrolizumab bij een referentiewaarde van €20.000 is ongeveer 67%.

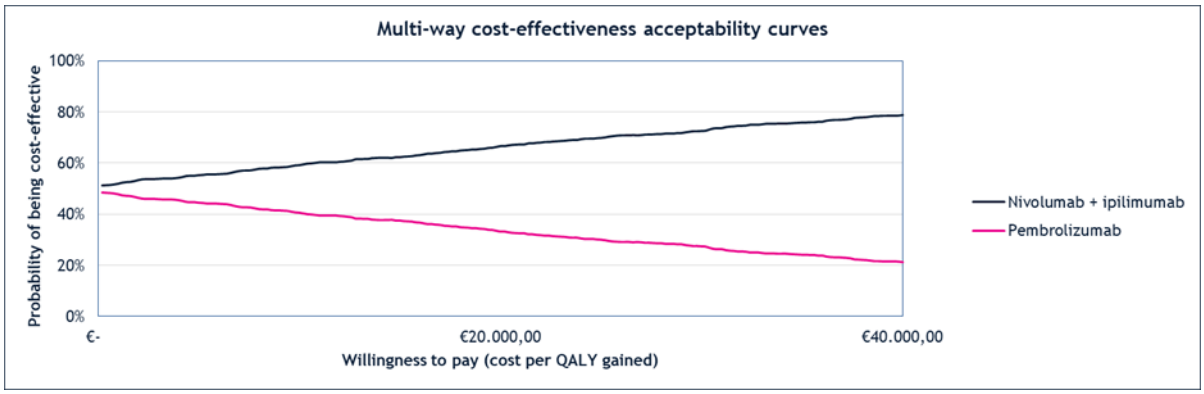
Tabel 4 : Incrementele effecten en kosten van behandeling met ipilimumab i.c.m. nivolumab versus proxy pembrolizumab (1,5% discontering voor effecten en 3% voor kosten)

	Ipilimumab + nivolumab	**Pembrolizumab**	**Incrementeel**
Effecten			
QALYs	7,31	6,32	0,99
LYs	9,33	8,08	1,26
Kosten			
Behandeling (geneesmiddel+ toediening+ bijwerkingen)	€106.473	€133.900	-€27.427
Zorgkosten	€25.169	€21.836	€3.333
Productiviteitsverlies	€ 104	€ 53	€51
Mantelzorgkosten	€ 63.227	€ 56.278	€6.949
Reiskosten	€ 816	€ 700	€116
Indirecte medische kosten	€ 141.473	€ 124.322	€17.151
Terminale zorgkosten	€ 1.997	€ 2.764	-€767
Totaal	**€ 339.259**	**€ 339.852**	**-€593**
Incrementele kosten per gewonnen QALY			**Dominant**
Net monetary benefit			€20.449

In figuur 4 en 5 zijn de *cost-effectiveness plane* (CE-plane) en de *cost-effectiveness acceptability curve* (CEAC) weergegeven.



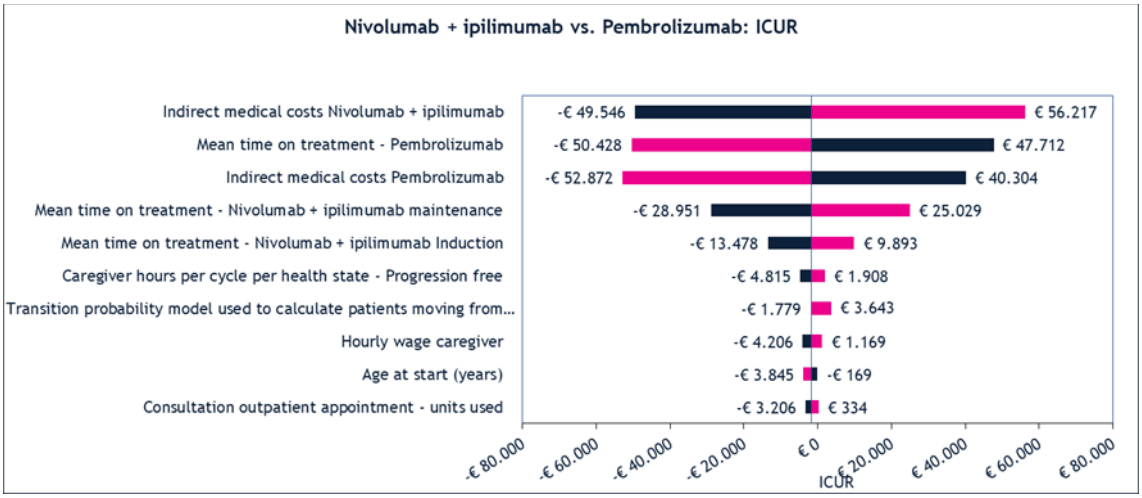
Figuur 4 : CE-plane van de probabilistische analyse



Figuur 5 : Cost-effectiveness acceptability curve (CEAC)

2. Deterministische onzekerheidsanalyses (DSA)

In figuur 6 zijn de resultaten van de deterministische gevoeligheidsanalyses weergegeven. Variatie in de indirecte medische kosten en in de gemiddelde behandelduur hebben de grootste invloed op de ICER.



Figuur 6 : Tornado diagram van de deterministische gevoeligheidsanalyse, zoals gerapporteerd door de registratiehouder.

3. Scenarioanalyses

	Scenarioanalyse	ICER per QALY
0	Base-case	Dominant
1	Alternatieve extrapolaties van de Kaplan-Meier curves voor overgangskansen van progressievrij naar progressieve ziekte (p1,2) a. PFS→PD transitie: log logistic b. PFS→PD transitie: log normal	 €4.125 Dominant
2	Alternatieve extrapolaties van de Kaplan-Meier curves voor overgangskansen van progressievrij naar overlijden (p1,3) a. PFS→D transitie: Generalized Gamma b. PFS→D transitie: Log logistic	 Dominant Dominant
3	Alternatieve extrapolaties van de Kaplan-Meier curves voor overgangskansen van progressieve ziekte naar overlijden (p2,3) a. PD→D transitie: Generalized Gamma b. PFS→PD transitie: log logistic	 €1.204 €1.139
4	De gemiddelde leeftijd in het model wordt gelijk gesteld aan de gemiddelde leeftijd in de CM-8HW studie (60,6 jaar).	€2.886
5	De patiëntkarakteristieken en resultaten van de lokaal bevestigde (ITT) populatie van de CheckMate-8HW-studie worden toegepast.	€1.542
6	Prijskorting van 32% wordt toegepast op de lijstprijs van nivolumab en pembrolizumab.	€13.795
7	Treatment waning wordt toegepast waarbij er na 8 jaar behandelen geen verschil in effectiviteit meer is tussen ipilimumab plus nivolumab en proxy pembrolizumab (HR = 1,0).	Dominant

4. Value Of Information (VOI) analyse

De EVPI per patiënt en de populatie-EVPI bedragen respectievelijk €10.419 en €6.251.400 bij de huidige vraagprijs. Dit betekent dat de beslisonzekerheid (met betrekking tot wel/niet vergoeden) bij de huidige ICER (dominantie) beperkt is.

Bijlage B: Discussiepunten t.a.v. het dossier van de registratiehouder

De 'major' punten wegen het zwaarst mee in de beoordeling. Belangrijke discussiepunten die tijdens de beoordeling voldoende zijn afgehandeld, staan helemaal onderaan onder een apart kopje vermeld.

Methodiek

1. PICOTS

Major

- Als vergelijkende behandeling is in de kosteneffectiviteitsanalyse (net als in de farmacotherapeutische beoordeling) uitgegaan van nivolumab monotherapie als proxy voor pembrolizumab. Het Zorginstituut veronderstelt op basis van het werkingsmechanisme, literatuur en klinische expert opinie dat het effect van beide middelen vergelijkbaar is in de relevante populatie. Er is echter geen direct vergelijkende studie uitgevoerd waarin nivolumab en pembrolizumab zijn vergeleken. Dit leidt dus wel nog steeds tot enige onzekerheid in de kosteneffectiviteitsanalyse. Het Zorginstituut verwacht dat de impact daarvan beperkt is.

2. Modelstructuur

n.v.t.

3. Verdeling van patiënten over gezondheidstoestanden

n.v.t.

4. Utiliteiten

Major

- De gebruikte utiliteitenwaarden in het model lijken vrij hoog voor patiënten met gemetastaseerde ziekte. Bovendien zijn de utiliteiten gebaseerd op alle patiënten van gemiddeld 60 jaar oud. Het Zorginstituut heeft de registratiehouder gevraagd utiliteiten te berekenen van patiënten van 65+ en 70+ en scenario analyses uit te voeren. Dit heeft de registratiehouder niet gedaan omdat de gegevens hiervoor volgens de registratiehouder niet beschikbaar waren. Er zijn wel extra scenario's aangeleverd op basis van een studie waarin EQ-5D-3L waarden zijn bepaald bij patiënten met mCRC in tweede lijn, zowel vóór als na progressie. De studie is uitgevoerd onder Nederlandse en Britse patiënten. Patiënten die een tweedelijnsbehandeling ontvangen zijn wellicht iets ouder. De impact op de ICER is klein, want het resultaat van dominantie verandert niet.

5. Kosten

n.v.t.

6. Validatie

Major

- De gemodelleerde overleving is na consultatie niet nogmaals gevalideerd met klinische experts omdat dat eerder in het proces al uitvoerig was gedaan door de registratiehouder. Er is geen extra literatuur aangeleverd ter validatie van OS bij mCRC. Echter de keuzes in overlevingscurves die nu worden gemaakt in de base-case analyse lijken naar oordeel van het Zorginstituut wel meer klinisch plausibel.

- De klinische plausibiliteit van de utiliteiten voor progressievrije en progressieve ziekte is niet gevalideerd door klinische experts en literatuur. De utiliteiten zijn hoog voor een uitgezaaide ziekte en ze verschillen weinig van elkaar. Het blijft dus nog onduidelijk of die waarden realistisch zijn.

7. Onzekerheidsanalyses

n.v.t.

8. Resultaten kosteneffectiviteitsanalyse en onzekerheidsanalyses

n.v.t.

Discussiepunten die tijdens het beoordelingsproces zijn afgehandeld

PICOTS

- Het Zorginstituut heeft de registratiehouder verzocht de gemiddelde leeftijd in het model aan te passen naar de gemiddelde leeftijd van de Nederlandse populatie (73 jaar). De registratiehouder heeft dit gedaan. Door de aanpassing van onder andere de gemiddelde leeftijd (en de tijdshorizon), is ook de referentiewaarde veranderd (van €50.000 naar €20.000 per QALY).
- Bij de start van de beoordeling was het voor het Zorginstituut nog onduidelijk welke populatie in de CM-8HW studie het best aansloot op de Nederlandse klinische praktijk. Gedurende de beoordeling is duidelijk geworden dat de patiënten die met centraal bevestigde testen zijn gediagnostiseerd als dMMR/MSI-H CRC en patiënten die in de eerste lijn behandeld zijn, het beste aansluiten. Dit is ook de populatie die in de huidige basecase analyse is aangehouden (data cutoff 4/2025).
- Er was onzekerheid over de generaliseerbaarheid van de effecten uit de CM-8HW studie naar de veel oudere Nederlandse patiënten. De registratiehouder beargumenteerd op basis van subgroepanalyses van de CM-8HW studie dat te verwachten valt dat het effect van ipilimumab i.c.m. nivolumab vergelijkbaar is voor oudere en jongere patiënten: de PFS en de OS van patiënten van >65 jaar en van patiënten tussen 65-76 jaar, zijn vergelijkbaar met de PFS en OS van de gehele populatie. Daarnaast geeft ook de beroepsgroep aan dat het niet aannemelijk is dat er klinisch relevante verschillen bestaan tussen de effecten in patiënten ouder dan 70 en patiënten jonger dan 70 jaar. De beroepsgroep geeft daarbij aan dat immunotherapie in de praktijk ook bij patiënten ouder dan 70 jaar wordt ingezet.

Verdeling van patiënten over gezondheidstoestanden

- Het Zorginstituut was kritisch op de manier waarop het relatieve effect was meegenomen in het model. Er werd aangenomen dat de kans om te overlijden bij progressieve ziekte ($p_{2,3}$) gelijk is voor ipilimumab + nivolumab patiënten en voor proxy pembrolizumab patiënten. Dat betekende dat het effect op progressievrije overleving bijna volledig door vertaald werd naar het effect op algehele overleving. Het effect werd daarmee waarschijnlijk overschat. In het huidige model is dit aangepast. De transitiekans van PD→D ($p_{2,3}$) wordt geschat door parametrische modellen toe te passen op de eerstelijns TTE-data van de CM-8HW studie. Bovendien wordt gecorrigeerd voor achtergrondsterfte (gecorrigeerd voor leeftijd en geslacht). Hierdoor houdt het relatieve behandeleffect voor OS minder lang aan.
- Het Zorginstituut was van mening dat het behandeleffect in het model onwaarschijnlijk lang aanhield. Bijna over de gehele duur van de PFS en OS-extrapolaties was er een verschil van circa 10 procentpunten tussen nivolumab i.c.m. ipilimumab versus proxy pembrolizumab te zien. In het huidige model is het relatieve behandeleffect circa 10% de eerste 10 jaar. Dit verschil neemt na deze 10 jaar af, tot circa 4% na 20 jaar. Dit vindt het Zorginstituut meer klinisch plausibel.
- Het Zorginstituut was ook kritisch op de gemodelleerde OS van beide behandelgroepen. De gemodelleerde overleving in beide behandelgroepen in het model leek klinisch gezien niet plausibel en veel te optimistisch. De registratiehouder heeft tijdens de beoordeling van het Zorginstituut nog aanvullende gegevens aangeleverd over de langetermijneffecten van

ipilimumab in combinatie met nivolumab en proxy pembrolizumab. Door deze data met een langere follow-up duur in de analyse te gebruiken voor alle overgangskansen wordt de onzekerheid op de lange termijn deels verminderd. In het huidige model is na 25 jaar iedereen overleden in beide behandelarmen. Het Zorginstituut heeft nu meer vertrouwen in de langetermijn extrapolatie van de overleving, echter blijft dit wel nog een punt van onzekerheid in de kosteneffectiviteitsanalyse.

Referenties

1. European Medicines Agency. Yervoy (ipilimumab): Summary of Product Characteristics. 2025.
2. André T, Elez E, Lenz HJ, et al. Nivolumab plus ipilimumab versus nivolumab in microsatellite instability-high metastatic colorectal cancer (CheckMate 8HW): a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet. 2025 Feb 1;405(10476):383-395
3. Lenz HJ, Van Cutsem E, Luisa Limon M, et al. First-Line Nivolumab Plus Low-Dose Ipilimumab for Microsatellite Instability-High/Mismatch Repair-Deficient Metastatic Colorectal Cancer: The Phase II CheckMate 142 Study. J Clin Oncol. 2022 Jan 10;40(2):161-170.
4. Diaz LA Jr, Shiu KK, Kim TW, et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for microsatellite instability-high or mismatch repair-deficient metastatic colorectal cancer (KEYNOTE-177): final analysis of a randomised, open-label, phase 3 study. Lancet Oncol. 2022 May;23(5):659-670.
5. NVMO cB (2025). Nivolumab en ipilimumab bij gemetastaseerd microsatellietinstabiel colorectaal carcinoom. Retrieved 7 oktober 2025, from https://www.nvmo.org/bom/nivolumab-en-ipilimumab-bij-gemetastaseerd-microsatellietinstabiel-colorectaal-carcinoom/.
6. Bristol Myers Squibb. CheckMate-8HW utiliteiten rapport. 15-03-2024
7. Bristol Myers Squibb Virtual Discussion Forum. Reimbursement dossier CheckMate 8HW question/discussion. March 26 – April 14, 2025. As reported on April 16, 2025.
8. André T, Shiu KK, Kim TW, et al. Pembrolizumab in microsatellite-instability-high advanced colorectal cancer. N Engl J Med 2020;383(23):2207-18.
9.Elferink MAG, van Erning FN, Sijtsma FC et al. Real-world treatment patterns and survival in patients with synchronous and metachronous metastatic colorectal cancer in the Netherlands. ESMO Real World Data and Digital Oncology Volume 8, June 2025. (Real-world treatment patterns and survival in patients with synchronous and metachronous metastatic colorectal cancer in the Netherlands - ScienceDirect)
10. Voortgangsbrief financiële arrangementen geneesmiddelen 2024 | Kamerstuk | Rijksoverheid.nl
11. Samenvatting van de productkenmerken nivolumab (Opdivo®), versie 2 juni 2025.
12. Samenvatting van de productkenmerken pembrolizumab (Keytruda®), versie 16 april 2025.