

De Nederlandse Zorgautoriteit NZa  
T.a.v. mr. drs. T.W. Langejan  
Postbus 3017  
3502 GA Utrecht

Uw brief van  
---

Uw kenmerk  
---

Datum  
10 februari 2012

Ons kenmerk  
ZA/2012010215

Behandeld door  
mw. J.E. de Boer

Doorkiesnummer  
(020) 797 85 23

Zaaknummer  
2011070563

Onderwerp  
ipilimumab (Yervoy®)

Geachte heer Langejan,

Het College voor Zorgverzekeringen (CVZ) heeft de adviesaanvraag inzake ipilimumab (Yervoy®) afgerond. De Nederlandse Vereniging van Ziekenhuizen (NVZ) heeft deze adviesaanvraag in het kader van de beleidsregel 'Dure Geneesmiddelen' bij CVZ gedeponereerd in een brief van 5 juli 2011 (EK/CdG/11.063). De Commissie Farmaceutische Hulp (CFH) heeft gerapporteerd over de farmacotherapeutische waarde, de kostenprognose en de vraagstelling doelmatigheidstoets van ipilimumab (Yervoy®) bij de behandeling van (inoperabel of gemetastaseerd) melanoom in een gevorderd stadium bij patiënten die al eerder behandeld zijn.

De eindconclusie van de CFH inzake de farmacotherapeutische waarde luidt als volgt. Vanwege een significant verschil in mediane overleving en aangezien er geen geregistreerde tweedelijnsbehandeling beschikbaar is, wordt ondanks de zeer vaak voorkomende ernstige immuungerelateerde bijwerkingen, geconcludeerd dat ipilimumab bij de behandeling van eerder behandelde patiënten met (inoperabel of gemetastaseerd) melanoom in een gevorderd stadium een therapeutische meerwaarde heeft ten opzichte van het GP100 vaccin.

De CFH is van oordeel dat de vraagstelling doelmatigheidstoets voor *tweedelijnsbehandeling* met ipilimumab is opgesteld conform de leidraad voor uitkomstenonderzoek van het CVZ en van voldoende kwaliteit is om over vier jaar een onderbouwd oordeel mogelijk te maken over de doelmatigheid van het geneesmiddel. Een positief oordeel over de doelmatigheid bij herbeoordeling blijft uiteraard afhankelijk van de vraag of er daadwerkelijk antwoorden worden gegeven op de gestelde vragen in de vraagstelling doelmatigheidstoets en of die antwoorden op het moment van herbeoordeling ook als afdoende worden bestempeld.

De CFH adviseert de aanvrager bij de uitvoering van doelmatigheidsonderzoek aandacht te besteden aan:

- een correcte projectie van de overleving,
- gevoeligheidsanalyses met een aanpassing van de overlevingsgegevens uit de controle-arm (GP100-arm, aanpassing van 1,5 maand), omdat de algehele overleving van patiënten in de deze arm lager lag dan in onbehandelde patiënten in vergelijkbare studies.

Tot slot wijst de CFH erop dat op t=4 de standaardbehandeling waarschijnlijk zal bestaan uit combinatietherapieën en niet uit best ondersteunende zorg.

Hierdoor zal de patiëntenpopulatie die de komende 4 jaar beste ondersteunende zorg krijgt, voornamelijk bestaan uit patiënten die door co-morbiditeiten of slechte prognose niet in aanmerking komen voor tweedelijns-combinatiebehandelingen. Gezien de grote kans op selectiebias is het van groot belang dat alle covariaten worden geregistreerd waarvan vermoed wordt dat ze de beslissing voor behandeling met ipilimumab beïnvloeden.

De kostenprognose van ipilimumab voor behandeling van gevorderd melanoom voldoet aan het kostencriterium. Per jaar komen er ongeveer 240 tot 480 patiënten in aanmerking voor tweedelijns behandeling met ipilimumab. Behandeling met ipilimumab kost circa € 84.000,- per patiënt per jaar (uitgaande van 4 doses van 3 mg/kg per patiënt). De geprognosticeerde kosten in 2012 bedragen dan circa €20 tot €40 miljoen. De kosten kunnen driemaal zo hoog uitvallen als de (nog) niet geregistreerde dosering van 10 mg/kg wordt ingezet.

Het CVZ zal VWS separaat adviseren om de ontwikkelingen in de toepassing van ipilimumab nauwlettend te volgen. Dit geldt zowel voor de patiëntenpopulatie als voor de toegepaste dosering. Mede op basis hiervan kan VWS eventueel al voor het einde van de 4-jaars termijn van het uitkomstenonderzoek aan CVZ de vraag stellen of het produkt nog steeds pakketwaardig is.

Het CVZ concludeert dat de NZa het product ipilimumab voor de behandeling van niet-operabel of gemetastaseerd melanoom na falen van eerdere behandeling aan de Beleidsregel Dure Geneesmiddelen kan toevoegen.

Hoogachtend,

dr. A. Boer  
Lid Raad van Bestuur

cc  
Ministerie Volksgezondheid Welzijn en Sport  
t.a.v. H.R. Hurts  
Postbus 20350  
2500 EJ Den Haag

## **Farmacotherapeutisch rapport ipilimumab (Yervoy®) bij de indicatie 'inoperabel of gemetastaseerd melanoom in een gevorderd stadium bij volwassenen die al eerder behandeld zijn'**

**Geneesmiddel. Ipilimumab** 5 mg/ml concentraat voor infusievloeistof. Beschikbare injectieflacons: 10 ml en 40 ml (met resp. 50 en 200 mg ipilimumab.)

**Geregistreerde indicatie.** "Ipilimumab is geregistreerd voor de behandeling van (inoperabel of gemetastaseerd) melanoom in een gevorderd stadium bij volwassenen die al eerder behandeld zijn."

**Dosering.** Het aanbevolen inductieschema is 3 mg/kg, elke 3 weken intraveneus toegediend gedurende 90 minuten met een totaal van 4 doses.

**Werkingsmechanisme.** Ipilimumab is een humaan anti-Cytotoxisch T-lymfocyt antigeen-4 (anti CTLA-4) monoklonaal antilichaam (IgG1). CTLA-4 is een negatieve regulator van T-celactivering. Ipilimumab is een T-cel-stimulator dat specifiek het remmend signaal van CTLA-4 blokkeert, wat leidt tot T-celactivatie, proliferatie en lymfocyteninfiltratie in tumoren, met tumorcel dood als gevolg. Het werkingsmechanisme van ipilimumab is indirect, via versterking van de T-celgebonden immuunrespons.

### **Samenvatting therapeutische waarde**

**Gunstige effecten.** In één fase 3 studie bij patiënten met eerder behandeld inoperabel melanoom stadium III of IV en die positief zijn voor HLA-A\*0201 geeft ipilimumab een significante verbetering in mediane overleving vergeleken met het GP100 vaccin. Het effect van ipilimumab kan geëxtrapoleerd worden naar de HLA-A\*0201 negatieve patiënten. Het schatten van de één-jaarsoverlevingspercentages van melanoom patiënten blijft moeilijk, waardoor het onduidelijk is in hoeverre de gevonden één-jaarsoverlevingspercentages uit de fase 3 studie overeenkomen met de praktijk.

**Ongunstige effecten.** Ipilimumab is geassocieerd met ernstige of levensbedreigende immuungerelateerde gastro-intestinale reacties, levertoxiciteit, huidaandoeningen, neurologische bijwerkingen en ontstekingen van de organen van het endocriene systeem.

In de fase 3 studie kwamen graad 3-4 bijwerkingen gerelateerd aan de behandeling met ipilimumab zeer vaak voor. Bij 10% van de patiënten werd de behandeling met ipilimumab stopgezet vanwege bijwerkingen en 3,1% van de patiënten overleden ten gevolge van de behandeling met ipilimumab. De meeste bijwerkingen verdwenen na aanvang van geschikte medische behandeling of stopzetting van ipilimumab.

**Ervaring.** De ervaring met ipilimumab is beperkt.

**Toepasbaarheid.** Bij de behandeling van ipilimumab is vroege diagnose en adequate behandeling van de bijwerkingen essentieel om levensbedreigende complicaties te minimaliseren. Systemische behandeling met hoge doses intraveneuze corticosteroïden met of zonder toevoeging van immuunonderdrukkende therapie kan nodig zijn ter bestrijding van ernstige immuungerelateerde bijwerkingen.

**Gebruiksgemak.** Ipilimumab wordt eenmaal per drie weken intraveneus toegediend gedurende 90 minuten met een totaal van 4 doses.

### **Eindconclusie therapeutische waarde.**

Vanwege een significant verschil in mediane overleving en aangezien er geen geregistreerde tweedelijnsbehandeling beschikbaar is wordt, ondanks de zeer vaak voorkomende ernstige immuungerelateerde bijwerkingen, geconcludeerd dat ipilimumab bij de behandeling van eerder behandelde patiënten met (inoperabel of gemetastaseerd) melanoom in een gevorderd stadium een therapeutische meerwaarde heeft ten opzichte van het GP100 vaccin.

## **1. Aandoening**

**Ontstaanswijze.** Het melanoom van de huid is een vorm van kanker die uitgaat van de pigmentcellen (melanocyten) en heeft een sterke neiging tot metastaseren.<sup>1</sup> 95% Van de tumoren bevinden zich in de huid, maar melanomen kunnen ook extracutaan voorkomen in het oog (oculair), gastro-intestinaal, urogenitaal, hersenvlies (leptomeningeaal) of in de lymfklieren.<sup>2</sup> Een melanoom kan ontstaan vanuit al aanwezige moedervlekken of uit melanocyten elders in de huid en komt soms familiair voor: familial atypical multiple mole melanoma (FAMMM-)syndroom of het Familiair Dysplastisch Naevus syndroom genoemd. De belangrijkste risicofactoren zijn: een bleek zongevoelig huidtype, zonverbranding op kinderleeftijd, familiair voorkomen van melanomen en sommige moedervlekken hebben een verhoogd risico om te ontaarden in een melanoom.<sup>1</sup>

**Symptomen.** Veranderingen in de huid die kunnen wijzen op een (beginnend) melanoom ontstaan vaak in reeds aanwezige moedervlekken. Deze veranderingen kunnen zijn: donkerder worden of onregelmatige kleurverandering, vormverandering (een grillige begrenzing of dikker wordende moedervlek), jeuk, pijn, ulceratie of gemakkelijk bloeden. Daarnaast kan een 'gave' huid een melanoom vormen waarbij het plekje aanvankelijk op een gewone moedervlek lijkt en vervolgens dezelfde verschijnselen geven als hierboven beschreven.<sup>1</sup>

**Prevalentie/incidentie.** In Nederland waren er op 1 januari 2007 26.000 mensen met een melanoom (10-jaarprevalentie).<sup>3</sup> Dit waren 1,3 per 1.000 mannen en 1,9 per 1.000 vrouwen. In 2007 waren er ongeveer 3.500 nieuwe patiënten met een melanoom (incidentie). In 2007 overleden 661 personen (376 mannen en 285 vrouwen) met een melanoom als primaire doodsoorzaak (4,6 per 100.000 mannen en 3,4 per 100.000 vrouwen).<sup>3</sup> Volgens het Integraal Kankercentrum Nederland overleden in 2008 685 patiënten en in 2009 794 patiënten aan melanoom van de huid.<sup>4</sup> De wereldwijde incidentie neemt sneller toe dan bij andere soorten kanker.<sup>5</sup> Sommige schattingen geven aan dat de incidentie wereldwijd elke 10-20 jaar verdubbeld.<sup>6</sup> De mortaliteit neemt eveneens sneller toe dan bij de meeste andere vormen van kanker.<sup>5</sup> De gemiddelde leeftijd van diagnose is 50 jaar. Wat relatief jong is vergeleken met de meeste vormen van kanker, maar ongeveer 20% van de patiënten is tussen de 15 en 39 jaar.<sup>7</sup>

**Ernst** De ernst van de ziekte wordt ingedeeld volgens de stadia van de American Joint Committee on Cancer (AJCC) TNM-melanoom-stadiëring: Balch 2001<sup>1,8</sup> (zie tabel 1).

**Tabel 1: AJCC-melanoomstadiëring: samenvatting van de stadia.**

Stadium I	Alleen primaire tumor, ≤ 1 mm in dikte met ulceratie, of ≤ 2 mm in dikte, zonder ulceratie	
Stadium II	Alleen primaire tumor, > 1 mm met ulceratie, of > 2 mm (zonder of met ulceratie)	
Stadium III	Melanoom met regionale metastasen (satelliet, in-transit, regionale lymfeklier) in afwezigheid van metastasen op afstand	
Stadium IV	Metastasen op afstand. TNM: elke T, elke N, M1, waarbij M1 onderverdeeld wordt in:	
M1a	huid, subcutis of lymfklier op afstand (buiten regio tumor)	serum LDH: Normaal
M1b	long	serum LDH: Normaal
M1c	Viscera uitgezonderd long	serum LDH: Normaal
	Metastase op afstand (elke)	serum LDH: Verhoogd

LDH= Lactaat dehydrogenase

Voor de prognose van het melanoom is vroege ontdekking van groot belang. Hoe dunner de tumor (Breslow-dikte), des te beter de prognose van de patiënt.<sup>1</sup> Echter, volgens Agarwala 2009, zijn op moment van diagnose 10% van de huid melanomen al gemetastaseerd.<sup>9</sup> Sterfte treedt op als gevolg van gemetastaseerde ziekte. De prognose is verbeterd in de loop der jaren. In de jaren 70 was de 5-jaarsoverleving ongeveer 50%, in 2005 80%.<sup>1</sup>

Ipilimumab is geregistreerd voor de behandeling van inoperabel of gemetastaseerd melanoom in een gevorderd stadium bij patiënten die al eerder behandeld zijn. In het EPAR wordt vermeld dat ongeveer 20% van de patiënten met melanoom metastases ontwikkelen en dat deze patiënten een mediane overleving van 7 maanden hebben.<sup>2</sup> In de artikelen van Balch 2001<sup>8</sup> en Balch 2009<sup>10</sup> worden beide keren de AJCC stadium indeling gerevisieerd en zijn de volgende overlevingscijfers genoemd:

Stadium IIIA-C: 2001: 1-jaarsoverleving 71-96%, 5-jaarsoverleving 24-69%;  
2009: 5-jaarsoverleving 40-78%.

Stadium IV: 1-jaarsoverleving 2001: 41-59% en 2009: 33-62%; en 5-jaarsoverleving 2001: 7-19%.<sup>8,10</sup> Dat stadium IV een bijzonder slechte prognose heeft wordt bevestigd in Agarwala 2009: 5-jaarsoverleving 5-15% en gemiddelde overleving 6-9 maanden.<sup>9</sup> In Jemal 2009 Cancer statistics wordt voor melanoom met regionale metastasen (stadium III) een 5-jaarsoverleving van 47-65% genoemd en voor metastasen op afstand (stadium IV) 16-24%.<sup>11</sup>

Volgens het Integraal Kankercentrum Nederland is de 1-jaars- en de 5-jaars relatieve overleving van stadium IV melanoom (2003-2008) resp. 32% en 12%.<sup>4</sup>

**Behandeling.** De richtlijn melanoom 2005 geeft de volgende aanbevelingen: De behandeling van locoregionale ziekte (stadium III) is bij voorkeur chirurgisch. Bij irresectabele in-transitmetastasen van een extremiteit is een regionale geïsoleerde perfusie een mogelijkheid.<sup>1</sup> Voor patiënten met inoperabel melanoom in stadium (II en) III wordt systemische adjuvante behandeling, buiten onderzoeksverband, niet aanbevolen.

Patiënten met een op afstand gemetastaseerd melanoom (stadium IV) dienen zoveel mogelijk in onderzoeksverband te worden behandeld. Buiten onderzoeksverband is in de eerstelijns behandeling met dacarbazine (DTIC) nog steeds de beste optie gezien de betrekkelijk lage belasting van deze behandeling en het ontbreken van overlevingswinst van meer toxische behandelingen. De invloed van behandeling met DTIC op de overleving is echter ook niet bekend. Adjuvante behandeling met interferon-alfa (IFN-alfa) en de toepassing van anti-melanoomvaccins is buiten onderzoeksverband niet aan de orde.<sup>1</sup> Er is geen tweedelijns therapie met bewezen klinische waarde.<sup>1,12</sup>

In de richtlijnen van de European Society for Medical Oncology (ESMO) 2009 wordt ook vermeld dat patiënten met gemetastaseerd melanoom (stadium IV) bij voorkeur behandeld dienen te worden in onderzoeksverband waarbij verschillende behandelopties onderzocht kunnen worden: combinatie chemotherapie met nieuwe middelen, cytokinen (IFN-alfa) en immuuntherapie. Buiten onderzoeksverband wordt een palliatieve behandeling met dacarbazine (of equivalent temozolomide) als optie genoemd.<sup>13</sup> In de National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 2009 wordt bij irresectabele metastasen op afstand de voorkeur gegeven aan klinische onderzoeken en worden behandelopties als dacarbazine, temozolomide, interleukine-2, paclitaxel en combinatie van paclitaxel en cisplatine of carboplatine genoemd.<sup>14</sup>

## **2. Beoordelingsmethode**

### **2a Keuze vergelijkende behandeling**

Op basis van de behandelrichtlijnen heeft bij patiënten met gevorderd (inoperabel of gemetastaseerd) melanoom behandeling in onderzoeksverband de voorkeur. Buiten onderzoeksverband heeft in Nederland dacarbazine de voorkeur aangezien temozolomide en interleukine-2 niet voor melanoom geregistreerd zijn. Een antagonist van het oncogeen BRAF (vemurafenib), dat in ongeveer 50% van de melanomen een rol speelt, zou in de toekomst een mogelijke nieuwe eerstelijns therapie kunnen zijn. Verder wordt een vaccin, Oncovex (GM-CSF), onderzocht bij patiënten met gevorderd melanoom en in de toekomst zal waarschijnlijk ook voor ipilimumab een indicatie voor eerstelijns behandeling worden aangevraagd.

Voor de tweedelijns behandeling van gemetastaseerd melanoom van de huid, waarvoor ipilimumab geregistreerd is, bestaan momenteel geen 'evidence based' behandelopties. Ipilimumab zou in dit rapport vergeleken moeten worden met best ondersteunende zorg, maar omdat dat in de praktijk bij deze patiënten niet altijd ethisch is komt vergelijking met 'investigator's best choice' in aanmerking. In dit rapport is vanwege de opzet van de fase 3 studie vergeleken met het GP100

vaccin. Het glycoproteïne 100 (GP100) peptide is een humaan tumorantigeen dat in melanoomcellen wordt aangetroffen. Het GP100 vaccin bestaat uit HLA-A\*0201 peptides afkomstig van het melanosomale proteïne GP100. De cytotoxische T-cellen in het GP100 vaccin herkennen de autologe melanoomcellen en activeren de immuunrespons. Het GP100 vaccin is alleen toepasbaar bij HLA-A\*201 positieve patiënten.

## 2b Verantwoording literatuuronderzoek

Bij de beoordeling werd gebruik gemaakt van de 1B-tekst van het registratiedossier, de EPAR en van onderzoeken die gepubliceerd zijn in peer reviewed tijdschriften. Een literatuuronderzoek werd uitgevoerd in de bestanden van Medline, Embase en Cochrane op 18 november 2011. De volgende zoektermen werden gebruikt: ipilimumab, ipilimumab AND melanoma, CTLA-4. Er werden geen relevante trials gevonden die niet in het dossier aanwezig waren. Tabellen 2-5 geven weer welke van de gevonden studies en andere bronnen zijn gebruikt.

**Tabel 2. Fase 3 studie van ipilimumab die is betrokken in de beoordeling**

1 <sup>e</sup> auteur en jaar van publi- catie	Onderzoeks- opzet (level of evidence) [ITT, PP]	patiënten		Interventie en controle	Duur	primaire en secundaire uitkomst- maten	Kans op bias
		N	kenmerken				
Hodi, 2010 <sup>15</sup>	Gerandomiseerd, dubbelblind, fase 3 studie (A2) [ITT]	676	Eerder behandeld <sup>a</sup> inoperabel melanoom stadium III of IV, > 18 jr, HLA-A*0201 positieve patiënten*	Ipilimumab 3 mg/kg + GP100 vaccin (n=403) of ipilimumab 3 mg/kg (n=137) of GP100 (n=136) (3:1:1) Dosering: 1x per 3 wk; 4 behandelingen (inductie fase)	12 wk Behan- deling, Tot 55 mnd Follow- up	<i>Primair:</i> Overleving (OS) <i>Secundair:</i> Best objective respons (BORR= PR+CR), Duur respons en progressie vrije overleving	Ja <sup>b</sup>

BORR = best Objective Response Rate of tumorrespons, PR = partiële response, CR=complete response, OS = overleving. 31 patiënten kregen na 4 behandelingen opnieuw inductie-therapie met ipilimumab studiemedicatie

\*Voor de werkzaamheid van het GP100 vaccin dienden de patiënten HLA-A\*0201 positief te zijn.

a Eerder behandeld met dacarbazine, temozolomide, fotemustine, carboplatine of interleukine-2.

Kans op bias:

b Tijdens de studie is het primaire eindpunt veranderd van BORR naar OS

**Tabel 3. Fase 2 studie van ipilimumab die is betrokken in de beoordeling**

1 <sup>e</sup> auteur en jaar van publi- catie	Onderzoeks- opzet (level of evidence) [ITT, PP]	patiënten		Interventie en controle	Duur	primaire en secundaire uitkomst- maten	Kans op bias
		N	kenmerke n				
Wolchok 2010 <sup>16</sup>	Gerandomiseerd, dubbelblind, fase 2 dose- finding studie <sup>a</sup> (B) [ITT]	217	Eerder behandeld <sup>b</sup> inoperabel melanoom stadium III of IV, > 16 jr.	Ipilimumab 10 mg/kg (n=73) of <u>3 mg/kg</u> (n=72) of 0,3 mg/kg (n=72) (1:1:1) Dosering: 1x per 3 wk; 4 behandelingen (inductie fase) Gevolgd door onderhouds- therapie elke 12 weken*	24 wk Induc- tie fase. mediane follow- up 10,7; 8,7 en 8,3 mnd voor resp. 10, 3 en 0,3 mg/kg	<i>Primair:</i> Best objective respons (BORR = PR+CR) <i>Secundair:</i> % patiënten met controle van de ziekte (PR+CR+SD), progressie vrije overleving, OS, farmaco- kinetiek	Ja <sup>c</sup>

BORR = best Objective Response Rate of tumorrespons, PR = partiële response, CR=complete response, SD = stable disease,

OS = overleving.

\* Onderhoudstherapie werd gegeven aan patiënten zonder progressie tijdens inductiefase

a Gestratificeerd voor eerdere behandelingen

b Geïnccludeerde patiënten waren eerder behandeld met anti-tumor medicatie (behalve CD137 agonist of CTLA-4 modulator) en vertoonde progressie na complete of partiële respons, of vertoonde geen CR of PR binnen 12 maanden.

Kans op bias:

c Alle patiënten kregen ipilimumab

**Tabel 4. Klinische studies die niet zijn betrokken in de beoordeling**

1 <sup>e</sup> auteur en jaar van publicatie	reden van verwerpen
Attia 2005 <sup>17</sup>	Fase 2, open label studie in één centrum met uitkomstmaat: klinische respons
Downey 2007 <sup>18</sup>	Beschrijving van 2 studies: 1 <sup>e</sup> Attia 2005 en 2 <sup>e</sup> open-label, fase 2 intra-patient dosis escalatie studie in één centrum
O'Day 2010 <sup>19</sup>	Open-label éénarmige studie met niet-geregistreeerde dosering 10 mg/kg ipilimumab 1x/3 weken, 4 behandelingen met onderhoudsdosering elke 12 weken.
Weber 2009 <sup>20</sup>	Fase 2 open-label studie met niet-geregistreeerde dosering ipilimumab 10 mg/kg waarbij het effect van budesonide op patiënten met diarree werd onderzocht
Ives 2007 <sup>21</sup>	Studie van inteferon-alfa +/- interleukine-2 vergeleken met chemotherapie.
meta-analyse	Behandeling met ipilimumab wordt niet onderzocht
Kotapati 2011 <sup>22</sup>	Alleen beschikbaar als abstract
meta-analyse	
Robert 2011 <sup>23</sup>	Fase 3 studie bij niet geregistreeerde eerstelijnsbehandeling met ipilimumab 10 mg/kg (niet geregistreeerde dosering)

**Tabel 5. Andere bronnen die zijn gebruikt in de beoordeling**

titel	uitgevende instantie
EPAR ipilimumab, 2011 <sup>2</sup> .	EMA, Londen
richtlijn Melanoom van de huid, 2005 <sup>1</sup>	Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO, Utrecht

### **3. Therapeutische waarde**

De therapeutische waarde van ipilimumab is beoordeeld op de criteria gunstige effecten, ongunstige effecten, ervaring, toepasbaarheid en gebruiksgemak.

#### **3a Gunstige effecten**

**Uitkomstmaten** De gunstige effecten van antineoplastische middelen bij de behandeling van solide tumoren, in dit geval melanoom, worden beoordeeld aan de hand van de algehele overlevingsduur (Overall Survival, OS). Minder definitieve parameters zijn de progressievrije overlevingsduur (Progression Free Survival, PFS) of tijd-tot-progressie (Time To Progression, TTP). De EMA beschouwt OS en PFS als acceptabele primaire uitkomstmaten in fase 3 studies. Secundaire uitkomstmaten zijn volgens de EMA tijd-tot-progressie (TTP) of Objective Response Rate (ORR). Tumorrespons (Objective Response Rate, ORR) is de som van Complete Respons (CR) en Partiële Respons (PR).<sup>24,25</sup>

In het 'concept paper' voor het aanpassen van de EMA richtlijn voor antineoplastische middelen wordt aangegeven dat voor traditionele cytotoxische middelen (chemotherapie) een vermoedelijke relatie bestaat tussen ORR, PFS en OS, maar dat bij immuuntherapie deze relatie minder frequent voor blijkt te komen.<sup>26</sup> In een artikel van Wolchok 2009 worden 'Immune Related Response criteria, (IRRC)' voorgesteld.<sup>27</sup>

In de studies in dit rapport worden de bovengenoemde WHO-criteria en RECIST-criteria (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) gebruikt.<sup>24,28</sup>

#### **Evidentie.**

**Tabel 6. Gunstige effecten van ipilimumab 3 mg/kg 1x per 3 weken en het GP100 vaccin in de fase 3 studie bij patiënten met inoperabel melanoom stadium III of IV, na 4 behandelingen (12 weken) en een follow-up tot 55 maanden [Hodi 2010]<sup>15</sup>**

	<b>Ipilimumab 3 mg/kg + GP100 vaccin (n = 403)</b>	<b>Ipilimumab 3mg/kg (n = 137)</b>	<b>GP100 vaccin (n = 136)</b>
<b>primaire uitkomstmaat</b>			
<b>overleving (OS)</b>			
Aantal overleden patiënten	306	100	119
Mediane overleving (mnd)	9,95	10,12	6,44
(95% BI) voor mediane OS	(8,48-11,50)	(8,02-13,80)	(5,49-8,71)
HR vs GP100 (95% BI)	0,68 (0,55-0,85)	0,66 (0,51-0,87)	-
p-waarde vs GP100	p<0,001	p=0,003	-
HR vs ipilimumab (95% BI)	1,04 (0,83-1,30)	-	-
p-waarde vs ipilimumab	p=0,76	-	-
<b>secundaire uitkomstmaten</b>			
<b>Best Objective Response Rate, BORR % (n)</b>			
BORR % (n)	5,7 (n=23)	10,9 (n=15)	1,5 (n=2)
(95%BI voor percentage)	(3,7-8,4)	(6,3-17,4)	(0,2-5,2)
p-waarde vs GP100	p=0,0433	p=0,0012	-
p-waarde vs ipilimumab	p=0,0402	-	-
<b>Progressie vrije overleving (mnd)</b>			
(95%BI)	2,76	2,86	2,76
	(2,73-2,79)	(2,76-3,02)	(2,73-2,83)
HR vs GP100 (95%BI)	0,81 (0,66-1,00)	0,64 (0,50-0,83)	-
HR vs ipilimumab (95%)	1,25 (1,01-1,53)	-	-
p-waarde vs GP100	p=0,0464	p=0,0007	-
p-waarde vs ipilimumab	p=0,0371	-	-

31 patiënten (resp. 23, 8 en 1 patiënt) kregen na 4 behandelingen opnieuw inductie-therapie met ipilimumab  
Cox model voor Hazard Ratios (HR) en log-rank test voor p-waardes waren gestratificeerd voor uitgangswaarde M-stadium (M0, M1a, M1b vs M1c) en eerdere therapie met interleukine-2 (ja vs nee)  
OS = overleving gedefinieerd als de tijd van randomisatie tot overlijden  
BORR = best Objective Response Rate of tumorrespons (CR+PR)

## **Hodi 2010<sup>15</sup>.**

### Vergelijkende behandeling GP100 vaccin

Het glycoproteïne 100 (GP100) peptide is een humaan tumorantigeen dat in melanoomcellen wordt aangetroffen. Het GP100 vaccin bestaat uit HLA-A\*0201 peptides afkomstig van het melanosomale proteïne GP100. De cytotoxische T-cellen in het GP100 vaccin herkennen de autologe melanoomcellen en activeren de immuunrespons. In de fase 3 studie van Hodi werden alleen patiënten geïncludeerd die positief zijn voor HLA-A\*0201 om behandeling met het GP100 vaccin mogelijk te maken. Uit een studie van Schwartzentruber 2011 kwam naar voren dat het GP100 vaccin de effectiviteit van hoge doseringen interleukine-2 verbetert in patiënten met gemetastaseerd melanoom.<sup>29</sup> Hypothetisch werd verwacht dat er een synergistisch effect zou kunnen optreden tussen het GP100 vaccin en de immuuntherapie ipilimumab. Om deze reden is in de studie van Hodi 2010 het GP100 vaccin als vergelijkende behandeling gekozen.

### Patiënten

In de fase 3 studie van Hodi 2010 waren de patiënten HLA-A\*0201 positief. Patiënten met actieve hersenmetastasen of oculair melanoom werden uitgesloten van de studie. Bij aanvang hadden 98,3% ECOG performance status 0 of 1, waren de patiënten gemiddeld 56 jaar en hadden de volgende TNM-klasse: 1,5% M0 (wat overeenkomt met stadium III), 9,2% M1a, 17,9% M1b en 71,4% van de patiënten had TNM-klasse M1c.

De mediane follow-up voor 151 patiënten die nog leefden was 21,0 maanden voor de ipilimumab + GP100 groep; 27,8 maanden voor ipilimumab monotherapie en 17,2 maanden voor de GP100 groep.



## Overleving

In deze fase 3 studie (tabel 6) werd voor ipilimumab monotherapie een mediane overleving van 10,12 maanden gevonden terwijl voor het GP100 vaccin 6,44 maanden overleving gemeten werd ( $p < 0,001$ ; zie tabel 6). Er werd geen statistisch significant verschil gevonden tussen de ipilimumab monotherapie groep en de gecombineerde groep (ipilimumab + GP100). Analyse van de overlevingsgegevens van de ipilimumab + GP100 groep, de ipilimumab monotherapie en de GP100 vaccin groep gaven overlevingspercentages van resp. 43,6%; 45,6% en 25,3% na 12 maanden en 21,6%; 23,5% en 13,7% na 24 maanden. De ingesloten patiënten hadden bij aanvang met name melanoom TNM klasse M1: 98,5% dat overeenkomt met stadium IV.

In het EPAR wordt vermeld dat de gevonden overlevingsgegevens consistent verdeeld waren over de meeste subgroepen (M[metastases]-stadium, eerder interleukine-2 behandeling, aanvangswaarde LDH, leeftijd en geslacht). Alleen de overlevingsgegevens van de vrouwen boven de 50 jaar waren beperkt in de studie van Hodi 2010, deze subgroepen waren te klein om conclusies aan te verbinden.<sup>2</sup>

## Wolchok 2010<sup>16</sup>

In de fase 2 studie van Wolchok 2010 zijn dezelfde groep patiënten behandeld als in de fase 3 studie, namelijk patiënten met eerder behandelde niet-operabel melanoom stadium III en IV. Bovendien kregen de patiënten in één van de drie armen de geregistreerde dosering van ipilimumab toegediend: 3 mg/kg 1x/3 weken gedurende 4 behandelingen. De resultaten laten een significante trend in BORR zien bij toenemende dosis ( $p = 0,0015$ ), wat een dosis gerelateerd effect suggereert (zie tabel 7). De één-jaarsoverlevingspercentages bij de 3 mg/kg ipilimumab groep was 39,3% (28,0-50,9) en na 2 jaar 24,2% (14,4-34,8). Voor 10 mg/kg ipilimumab groep was dit resp. 48,6% (36,6-60,4) en 29,8% (19,1-41,1).

**Tabel 7. Gunstige effecten van ipilimumab 1x per 3 weken in een fase 2 studie bij patiënten met inoperabel melanoom stadium III of IV, na 4 behandelingen (12 weken) en een mediane follow-up van 10,7; 8,7 en 8,3 mnd voor resp. 10, 3 en 0,3 mg/kg<sup>16</sup>**

	<i>Ipilimumab</i> 0,3 mg/kg (n = 73)	<b>Ipilimumab</b> 3 mg/kg (n = 72)	<i>Ipilimumab</i> 10 mg/kg (n = 72)
<b>primaire uitkomstmaat</b>			
Best Objective Response Rate, BORR [n (%)]	0 (0%; 0,0-4,9)	3 (4,2 %; 0,9-11,7)	8 (11,1%; 4,9-20,7)
<b>Secundaire uitkomstmaat</b>			
Mediane overleving mnd (95%BI)	8,6 (7,7-12,7)	8,7 (6,9-12,1)	11,4 (6,9-16,1)

OS = overleving gedefinieerd als de tijd van randomisatie tot overlijden

BORR = best Objective Response Rate of tumorrespons (CR+PR)

## Discussie. Vergelijkende behandeling GP100 vaccin

Voor de tweedelijnsbehandeling van ipilimumab bij gevorderd melanoom komt de vergelijking 'investigator's best choice' in aanmerking (zie paragraaf 2a). In de richtlijnen ESMO, NCCN en de richtlijn melanoom zijn een aantal behandelingen genoemd voor gevorderd melanoom. Het GP100 vaccin wordt in deze richtlijnen niet als mogelijke optie genoemd. Echter, voor de tweedelijnsbehandeling van gevorderd melanoom stadium III en IV is op dit moment geen standaard of geregistreerde behandeling beschikbaar.

Het GP100 vaccin is een experimenteel middel voor de behandeling van oncologische aandoeningen en het effect van GP100 monotherapie op de overleving van patiënten met melanoom is niet bekend. Voor GP100 monotherapie is de klinische effectiviteit niet aangetoond. Alleen studies met GP100 in combinatie met interleukine-2 geven informatie over het effect van GP100 op de overleving. De fabrikant geeft aan dat GP100 beschouwd kan worden als 'best ondersteunende behandeling'. Echter, in het rapporten van de EMA en de NICE wordt aangegeven dat de overleving van 6,4 maanden in de GP100 arm lager is dan de 7-8 maanden die in recente fase 3-studies gevonden werd bij onbehandelde patiënten.<sup>2,30</sup> De EMA heeft om een additionele sensitiviteitanalyse gevraagd waarin 1,5 maand mediane overleving aan de GP100 gegevens werden toegevoegd. Uit deze analyse kwam nog steeds een significant verschil in mediane overleving van ipilimumab naar voren ten opzicht van het GP100 vaccin.<sup>2</sup>

## Verandering van primaire uitkomstmaat

Het oorspronkelijke primaire eindpunt in de fase 3 studie was: 'Best Objective Response Rate' (BORR). Hodi 2010 geeft aan dat deze verandering in januari 2009 formeel werd goedgekeurd op

basis van resultaten uit fase 2 studies. Volgens de fabrikant is uit fase 2 studies gebleken dat het eindpunt 'totale overleving' een meer betrouwbaar eindpunt is dan tumorrespons. Ipilimumab stimuleert het immuunsysteem in de tumor wat kan leiden tot een toename van de tumor voorafgaand aan een partiële of een complete respons. De EMA beschrijft dat het primaire eindpunt veranderd is op advies van o.a. de CHMP en dat daardoor het aantal onderzochte patiënten (sample size) veranderd werd. Voor het primaire eindpunt overleving was het nodig dat 481 patiënten het eindpunt bereikten, daarvoor was een totaal van 650 patiënten berekend in plaats van het eerder vastgestelde aantal van 750.<sup>2</sup>

#### Dosering ipilimumab

De fase 3 studie is in 2004 gestart. Op basis van de toen beschikbare gegevens is gekozen voor een dosering van 3 mg/kg ipilimumab. Hogere doseringen waren op dat moment nog niet adequaat onderzocht.<sup>2</sup> Later, in 2006, is de fase 2 studie van Wolchok gestart, waarin 0,3; 3 en 10 mg/kg ipilimumab onderzocht werden.<sup>16</sup> Gebaseerd op de dosis gerelateerde effecten in deze fase 2 studie wordt in de EPAR aangegeven dat het niet volledig vastgesteld is dat 3 mg/kg ipilimumab de optimale dosering is in de fase 3 studie van Hodi 2010. In een fase 3 studie van Robert 2011 waarbij patiënten met gevorderd melanoom in de eerstelijns behandeld werden, is een dosering van 10 mg/kg gebruikt. Ipilimumab werd daarbij toegevoegd aan dacarbazine.<sup>23</sup> Door verschil in opzet en patiëntengroepen in de studie van Hodi 2010 en Robert 2011 zijn de resultaten van resp. 3 en 10 mg/kg niet goed met elkaar te vergelijken.<sup>2</sup>

De EMA concludeerde dat de 'benefit/risk balance' van 3 mg/kg ipilimumab positief is op basis van de resultaten uit de fase 3 studie van Hodi 2010. De geregistreerde dosering bij tweede lijnstherapie is om deze reden 3 mg/kg. Echter, de EMA geeft aan dat het niet duidelijk is of een hogere dosering van 10 mg/kg betere resultaten geeft en heeft gevraagd een additionele studie uit te voeren waarin de doseringen 3 en 10 mg/kg met elkaar vergeleken zullen worden.<sup>2</sup>

#### Overleving

In de fase 3 studie van Hodi werd een mediane overleving van 10,1 maanden bij behandeling met ipilimumab gevonden, terwijl in de GP100 arm een overleving van 6,4 maanden gemeten werd ( $p=0,003$ ). In het rapport van NICE wordt aangegeven dat aan de hand van de Kaplan-Meier curves voor overleving naar voren komt dat slechts een kleine subgroep van patiënten een langdurige overleving (langer dan 18 maanden) bereikten en dat er (nog) geen patiënt karakteristieken of biomarkers geïdentificeerd zijn om te bepalen welke patiënten het meest kunnen profiteren van behandeling met ipilimumab.<sup>30</sup> De EMA beschrijft dat lange termijn gegevens aangeven dat 54 van de 403 patiënten in de ipilimumab+GP100 groep en 24 van de 137 patiënten in de ipilimumab monotherapiegroep en 16 van de 136 patiënten in de GP100 groep minimaal 2 jaar bleven leven.<sup>2</sup> De percentages éénjaarsoverleving genoemd in de studie van Hodi betreffen geen primair of secundair eindpunt. Deze percentages: ipilimumab+GP100 43,6% en de ipilimumab monotherapie 45,6% geven een verschil aan ten opzichte van de GP100 vaccin groep: 25,3%. Echter, zoals eerder genoemd lijken de gegevens van GP100 laag vergeleken met de praktijk. In de studie van Balch 2009, betreffende de AJCC stadium indeling, wordt namelijk een éénjaarsoverleving voor stadium IV van 33-62% genoemd.<sup>10</sup>

De fabrikant vergelijkt de overlevingsgegevens met een meta-analyse van verschillende fase 2 studies van 1975 tot 2005 (Korn 2008) waarin een mediane overleving van 6,2 maanden en een éénjaarsoverleving van 25,5% gevonden werd. In deze meta-analyse, bij alleen patiënten met melanoom stadium IV, wordt echter ook aangegeven dat toekomstige recente studies hogere percentages kunnen hebben en dat indien patiënten met hersenmetastasen uitgesloten zijn (zoals in de fase 3 studie) de overlevingspercentages hoger liggen. Ook wordt aangegeven dat direct vergelijkende fase 3 studies voordelen hebben boven een historische controle van fase 2 studies die uit de meta-analyse naar voren komt.<sup>31</sup>

In de fase 3 studie van Robert 2011 bij onbehandelde patiënten met melanoom stadium III en IV werden de patiënten behandeld met dacarbazine (DTIC) versus DTIC+ipilimumab 10 mg/kg. Deze patiënten voldoen niet aan de geregistreerde indicatie (eerstelijnsbehandeling i.p.v. tweedelijnsbehandeling) en geregistreerde dosering. Echter, het gevonden verschil in overlevingsgegevens van DTIC: 9,1 en DTIC+ipilimumab: 11,2 maanden (HR 0,716 (0,588-0,872);  $p=0,0009$ ) ondersteunen de overlevingsgegevens van Hodi 2010.<sup>23</sup> Mede op basis van deze gegevens concludeerde de EMA dat de resultaten uit de studie van Hodi voldoende ondersteund werden.<sup>2</sup> Concluderend blijft het moeilijk om de overlevingspercentages te schatten voor deze groep melanoom patiënten. Dit wordt ook aangegeven door de NICE. Wat wel geconcludeerd kan worden is dat een verschil in mediane overleving is aangetoond voor ipilimumab vergeleken met het GP100 vaccin in de fase 3 studie van Hodi bij een tweedelijnsbehandeling van patiënten met een gevorderd inoperabel melanoom stadium III of IV waar op dit moment geen standaard behandeling voor beschikbaar is.

**Extrapolatie.** In de fase 3 studie zijn alleen patiënten ingesloten die positief zijn voor HLA-A\*0201. Welk percentage van de patiënten positief zijn voor HLA-A\*0201, is niet helemaal duidelijk. In het NICE rapport wordt besproken dat een kwart tot één derde van de totale patiënten populatie HLA positief zijn en dat een recente database van patiënten in West-Europa een percentage van 20-30% aangeeft.<sup>30</sup> Dit komt overeen met het feit dat in de fase 3 studie 1783 patiënten gescreend zijn om 676 (38%) patiënten te includeren in het onderzoek.

In van der Velde et al. wordt beschreven dat 60-70% van de west Europese bevolking positief is voor deze HLA-allelen en Aarntzen et al. spreekt over 50%.<sup>32,33</sup>

In de EPAR wordt besproken dat resultaten van een fase 2 biomarker studie bij patiënten met inoperabel melanoom stadium III of IV aangeven dat het HLA fenotype A\*0201 niet een voorspellende biomarker is voor de effectiviteit en veiligheid van de behandeling met ipilimumab.<sup>2</sup> Gezien het werkingsmechanisme lijkt de activiteit van ipilimumab niet afhankelijk te zijn van het HLA fenotype. Bovendien zijn in de fase 3 studie van Robert 2011 zowel positieve als negatieve HLA patiënten geïncludeerd en werd eveneens een significant verschil in overleving gevonden.<sup>23</sup> Op grond van deze gegevens kan het effect van ipilimumab op HLA positieve melanoom patiënten geëxtrapolerd worden naar de gehele groep patiënten met melanoom stadium III of IV die eerdere behandelingen ondergaan hebben.

**Conclusie.** In één fase 3 studie bij patiënten met eerder behandeld inoperabel melanoom stadium III of IV en die positief zijn voor HLA-A\*0201 geeft ipilimumab een significante verbetering in mediane overleving vergeleken met het GP100 vaccin. Het effect van ipilimumab kan geëxtrapolerd worden naar de HLA-A\*0201 negatieve patiënten. Het schatten van de één-jaarsoverlevingspercentages van melanoom patiënten blijft moeilijk, waardoor het onduidelijk is in hoeverre de gevonden één-jaarsoverlevingspercentages uit de fase 3 studie overeenkomen met de praktijk.

### 3b Ongunstige effecten

#### Evidentie.

**Tabel 8. Ongunstige effecten van ipilimumab 3 mg/kg 1x per 3 weken en het GP100 vaccin in de fase 3 studie bij patiënten met inoperabel melanoom stadium III of IV, na 4 behandelingen (12 weken) en een follow-up tot 55 maanden (Hodi 2010)<sup>15</sup>**

	Ipilimumab 3 mg/kg + GP100 vaccin (n = 380)	Ipilimumab 3mg/kg (n = 131)	GP100 vaccin (n = 132)
Alle bijwerkingen	98%	98%	97%
Graad 3 of 4 bijwerkingen	51%	56%	52%
Alle immuungerelateerde bijwerkingen	58%	62%	32%
Graad 3 of 4 immuungerelateerde bijwerkingen	10%	15%	3%
Gestopt vanwege bijwerkingen	7%	10%	3%
Overlijden gerelateerd aan behandeling	2,1%	3,1%	1,5%
Bijwerkingen waaronder fatale afloop	6%	10%	6%

#### Hodi 2010<sup>15</sup>

Tijdens de behandeling met ipilimumab 3 mg/kg werd in alle groepen (inclusief de GP100 arm) door meer dan 95% van de patiënten een bijwerking gemeld tijdens de inductiefase. De meest voorkomende bijwerkingen waren vermoeidheid, gastro-intestinale bijwerkingen en huidaandoeningen, waaronder diarree, pruritus en huiduitslag. Deze bijwerkingen werden vaker gemeld dan in de GP100 vaccin groep. Bovendien was de incidentie van colitis en endocriene aandoeningen hoger dan in de GP100 arm.

Bij 10% van de patiënten werd de behandeling met ipilimumab stopgezet vanwege bijwerkingen (tabel 8).

### Ernstige bijwerkingen

De meest frequente ernstige bijwerkingen die gerelateerd waren aan de behandeling waren in de ipilimumab monotherapie en ipilimumab+GP100 armen: colitis (resp. 5,3% en 3,4%) en diarree (resp. 3,8% en 3,4%). Beide werden niet gemeld als ernstige bijwerking in de GP100 arm.

De aan de behandeling gerelateerde graad 3-4 bijwerkingen werd bij 20,6% van de patiënten in de ipilimumab monotherapie groep gemeld.

### Immuungerelateerde bijwerkingen

Ipilimumab wordt het meest geassocieerd met bijwerkingen als gevolg van een verhoogde of overmatige imuunactiviteit. Deze kwamen voor in ongeveer 60% van de patiënten behandeld met ipilimumab en 32% van de patiënten behandeld met GP100 (tabel 8). Dit waren voornamelijk gastro-intestinale bijwerkingen en huidaandoeningen en in mindere mate aandoeningen van het zenuwstelsel en lever- en endocriene-aandoeningen. De meest voorkomende immuungerelateerde bijwerking was diarree, welke in 27-31% van de patiënten in de ipilimumab groepen voorkwam. De meeste van deze bijwerkingen, ook de ernstige bijwerkingen, verdwenen na aanvang van geschikte medische behandeling of stopzetting van ipilimumab.

### Overleden patiënten

Het aantal patiënten dat overleed tijdens de inductiefase was 82 (21,6%) in de ipilimumab+GP100 groep, 27 (20,6%) in de ipilimumab monotherapiegroep en 36 (27,3%) in de GP100 groep. Voor de gehele studie waren resp. 8 (2,1%), 4 (3,1%) en 2 (1,5%) patiënten overleden ten gevolge van de behandeling.

### Immuungerelateerde bijwerkingen, 1B-tekst waarschuwingen

In de 1B-tekst is vermeld dat ipilimumab geassocieerd is met inflammatoire bijwerkingen als gevolg van verhoogde of overmatige imuunactiviteit (immuungerelateerde bijwerkingen), die waarschijnlijk in verband staan met het werkingsmechanisme van ipilimumab. Ipilimumab is geassocieerd met ernstige of levensbedreigende immuungerelateerde gastro-intestinale reacties (waaronder gastro-intestinale perforatie), levertoxiciteit (waaronder fataal leverfalen), huiduitslag of pruritus (waaronder fatale toxische epidermale necrolyse), neurologische bijwerkingen (waaronder fataal Guillain-Barré-syndroom), ontstekingen van de organen van het endocriene systeem (waaronder hypofysitis) en andere immuungerelateerde bijwerkingen zoals uveïtis, eosinofilie, verhoogde lipase, glomerulonefritis, iritis, hemolytische anemie, verhoogde amylase, multi-organfalen en pneumonitis.

### Ipilimumab 10 mg/kg

De niet geregistreerde dosis van 10 mg/kg ipilimumab is onderzocht in een fase 3 studie bij onbehandeld melanoom patiënten stadium III of IV, waarbij ipilimumab plus dacarbazine (DTIC) vergeleken werd met dacarbazine. De aard van de gemelde bijwerkingen kwam overeen met de studie van Hodi 2010. Het percentage graad 3-4 aan de behandeling gerelateerde bijwerkingen was hoger: 37,2% vs 20,6%.

Het aantal patiënten wat de behandeling staakten vanwege bijwerkingen in de inductie fase was aanzienlijk hoger in de studie van Robert 2011: 34% (85 patiënten) in de ipilimumab 10 mg/kg +DITC groep vergeleken met 10% in de ipilimumab 3 mg/kg arm in de studie van Hodi. In de DITC arm staakten 4% (10 patiënten) de behandeling vanwege bijwerkingen. Er waren geen patiënten overleden ten gevolge van de behandeling in de studie van Robert 2011.<sup>23</sup>

**Conclusie** Ipilimumab is geassocieerd met ernstig immuungerelateerde gastro-intestinale reacties, levertoxiciteit, huidaandoeningen, neurologische bijwerkingen en ontstekingen van de organen van het endocriene systeem. In de fase 3 studie kwamen graad 3-4 bijwerkingen gerelateerd aan de behandeling met ipilimumab zeer vaak voor. Bij 10% van de patiënten werd de behandeling met ipilimumab stopgezet vanwege bijwerkingen en 3,1% van de patiënten overleden ten gevolge van de behandeling met ipilimumab. De meeste bijwerkingen verdwenen na aanvang van geschikte medische behandeling of stopzetting van ipilimumab.

## **3c1 Ervaring**

Ipilimumab is onderzocht bij meer dan 3000 patiënten in klinisch onderzoek (1B-tekst). Door de fabrikant is een 'named patient program' opgezet wat op 11 augustus 2011 is gestopt. Volgens de fabrikant participeerde in Nederland op dat moment 241 patiënten in het 'Named Patient Program.' Ipilimumab is nog niet op de markt.

**Conclusie.** De ervaring met ipilimumab is beperkt.

### **3c2 Toepasbaarheid**

Specifieke groepen: Omdat er geen gegevens beschikbaar zijn, mag ipilimumab niet worden gebruikt bij kinderen jonger dan 18 jaar. Er is geen dosisaanpassing nodig voor ouderen  $\geq 65$  jaar. De veiligheid en werkzaamheid van ipilimumab zijn niet onderzocht bij patiënten met nier- of leverfunctiestoornissen. Bovendien waren patiënten met transaminasen  $\geq 5x$  of bilirubine  $> 3x$  boven de normaalwaarde uitgesloten van de klinische studies. Op basis van farmacokinetische resultaten is geen dosisaanpassing nodig bij patiënten met milde tot matige renale disfunctie. Patiënten met oculair melanoom, primair melanoom van het centraal zenuwstelsel en actieve hersenmetastasen werden uitgesloten van het fase 3 onderzoek.

Zwangerschap en lactatie: Ipilimumab mag niet aan zwangere vrouwen worden toegediend, tenzij het verwachte voordeel voor de moeder opweegt tegen het mogelijke risico voor de foetus. Vanwege de kans op bijwerkingen bij kinderen die borstvoeding krijgen moet een beslissing worden genomen om of de borstvoeding te stoppen of de behandeling met ipilimumab te stoppen.

Waarschuwingen en voorzorgen: Bij de behandeling van ipilimumab is vroege diagnose en adequate behandeling van de bijwerkingen essentieel om levensbedreigende complicaties te minimaliseren.

Bij patiënten met de volgende bijwerkingen dient het gebruik van ipilimumab *definitief te worden gestaakt* en dient een behandeling met *hooggedoseerde intraveneuze corticosteroiden onmiddellijk gestart* te worden: diarree of colitis graad 3 of 4, ASAT of ALAT  $> 8x$  bovenste grens van normaal (ULN) of totaal bilirubine  $> 5x$  ULN, huiduitslag graad 4 of pruritus graad 3, motorische of sensorische neuropathie graad 3 of 4, immuungerelateerde gebeurtenissen  $\geq$  graad 3, immuungerelateerde oogaandoeningen  $\geq$  graad 2 die niet reageren op lokale immuunonderdrukkende therapie.

Bij patiënten met de volgende immuungerelateerde bijwerkingen dient de *dosis* van ipilimumab te worden *overgeslagen* en dient *behandeling met corticosteroiden* te worden gestart: matige diarree of colitis, matige stijging van transaminase (ASAT of ALAT  $> 5$  tot  $\leq 8x$  ULN) of totaal bilirubine ( $> 3$  tot  $\leq 5x$  ULN), matig tot ernstige (graad 3) huiduitslag of algemeen verspreide/intense pruritus ongeacht de etiologie, ernstige bijwerkingen in de endocriene klieren, matige (graad 2) onverklaarbare motorische neuropathie, spierzwakte of sensorische neuropathie. Zodra de symptomen onder controle zijn kan gestart worden met geleidelijk afbouwen van de corticosteroiden.

Patiënten moeten worden gecontroleerd op gastro-intestinale klachten en symptomen die kunnen wijzen op immuungerelateerde colitis of gastro-intestinale perforatie.

Levertransaminase en bilirubine moeten worden geëvalueerd vóór elke dosis ipilimumab. Tijdens de behandeling moeten stijgingen van ASAT, ALAT en totaal bilirubine, diarree of colitis en onverklaarbare motorische neuropathie, spierzwakte of sensorische neuropathie worden geëvalueerd en gecontroleerd tot ze verminderen.

Bij tekenen van een adrenale crisis zoals ernstige dehydratie, hypotensie of shock, is onmiddellijke toediening van intraveneuze corticosteroiden met mineralocorticoïde activiteit aanbevolen.

Immunogeniciteit: In de klinische studies ontwikkelde minder dan 2% van de patiënten met melanoom antilichamen tegen ipilimumab. Geen van de patiënten had infusiegerelateerde of peri-infusionale overgevoeligheid of anafylactische reacties.

Interacties: Het gebruik van systemische corticosteroiden voordat ipilimumab wordt gestart moet worden vermeden, omdat ze de farmacodynamische activiteit en doeltreffendheid van ipilimumab verstoren. Na de start van de behandeling met ipilimumab kunnen corticosteroiden wel gebruikt worden voor de behandeling. Aangezien gastro-intestinale bloeding een bijwerking is van ipilimumab dienen patiënten die antistollingsmiddelen gebruiken nauwkeurig te worden gecontroleerd.

Overig: Geïsoleerde meldingen van *ernstige infusiereacties* zijn in klinische onderzoeken gemeld. Behandeling met ipilimumab dient dan te worden gestaakt. Ipilimumab moet worden vermeden bij patiënten met ernstige actieve auto-immuunziekten.

**Conclusie.** Bij de behandeling van ipilimumab is vroege diagnose en adequate behandeling van de bijwerkingen essentieel om levensbedreigende complicaties te minimaliseren. Systemische behandeling met hoge doses intraveneuze corticosteroiden met of zonder toevoeging van immuunonderdrukkende therapie kan nodig zijn ter bestrijding van ernstige immuungerelateerde bijwerkingen.

### 3c3 Gebruiksgemak

**Tabel 9. Gebruiksgemak van ipilimumab**

toedieningswijze	Intraveneus
toedieningsfrequentie	Elke 3 weken gedurende 90 minuten met een totaal van 4 doses.

In de 1B-tekst wordt geadviseerd om patiënten het volledige inductieregime (4 doses) te geven, ongeacht het verschijnen van nieuwe laesies of groei van bestaande laesies.

**Conclusie.** Ipilimumab wordt eenmaal per drie weken intraveneus toegediend gedurende 90 minuten met een totaal van 4 doses.

### 3d Eindconclusie therapeutische waarde

Vanwege een significant verschil in mediane overleving en aangezien er geen geregistreerde tweedelijnsbehandeling beschikbaar is wordt, ondanks de zeer vaak voorkomende ernstige immuungerelateerde bijwerkingen, geconcludeerd dat ipilimumab bij de behandeling van eerder behandelde patiënten met (inoperabel of gemetastaseerd) melanoom in een gevorderd stadium een therapeutische meerwaarde heeft ten opzichte van het GP100 vaccin.

## 4. Claim van de fabrikant en oordeel van de CFH

### 4a Claim van de fabrikant

“Gezien de slechte resultaten van de huidige beschikbare eerstelijns therapieën, het ontbreken van een tweedelijns therapie voor het gemetastaseerde melanoom, het feit dat het gemetastaseerd melanoom een agressieve vorm van kanker is en dat patiënten relatief jong zijn (60% van de patiënten is < 65 jaar), is er dringend behoefte aan een effectieve tweedelijns therapie.

Ipilimumab 3,0 mg/kg monotherapie is de eerste tweedelijns behandeling voor volwassen patiënten met een gevorderd (inoperabel of gemetastaseerd) melanoom die een statistisch significant en klinisch relevant overlevingsvoordeel laat zien t.o.v. Best Supportive Care. De behandeling met ipilimumab leidt tot een bijna verdubbeling van het percentage patiënten in leven zowel na 1 jaar (45,6% vs. 25,3%) als na 2 jaar (23,5% vs. 13,7%). Dit is tot op heden nog door geen enkele behandeling voor het gemetastaseerd melanoom getoond. Deze duurzaamheid van de effectiviteit is een harde uitkomst die meer nog dan de mediane totale overleving de waarde van de behandeling toont. Dit maakt dat de balans gunstige / ongunstige effecten een belangrijke doorslag geeft en dat patiënten bereid zijn de ongunstige effecten te aanvaarden. Dit is in lijn met de conclusie van de CHMP in de EPAR dat de risk/benefit balans positief is: de klinisch relevante winst in overleving compenseert voor de IRAE's (immuungerelateerde bijwerkingen).

Derhalve heeft ipilimumab een belangrijke therapeutische meerwaarde voor volwassen patiënten met een (inoperabel of gemetastaseerd) melanoom in een gevorderd stadium die al eerder behandeld zijn.”

### 4b Oordeel CFH over de claim van de fabrikant

In één fase 3 studie bij patiënten met eerder behandeld inoperabel melanoom stadium III of IV en die positief zijn voor HLA-A\*0201 geeft ipilimumab een significante verbetering in mediane overleving vergeleken met het GP100 vaccin. Het effect van ipilimumab kan geëxtrapoleerd worden naar de HLA-A\*0201 negatieve patiënten. Het schatten van de één-jaarsoverlevingspercentages van melanoom patiënten blijft moeilijk, waardoor het onduidelijk is in hoeverre de gevonden één-jaarsoverlevingspercentages uit de fase 3 studie overeenkomen met de praktijk.

Ipilimumab is geassocieerd met ernstig immuungerelateerde gastro-intestinale reacties, levertoxiciteit, huidaandoeningen, neurologische bijwerkingen en ontstekingen van de organen van het endocriene systeem. In de fase 3 studie kwamen graad 3-4 bijwerkingen gerelateerd aan de behandeling met ipilimumab zeer vaak voor. Bij 10% van de patiënten werd de behandeling met ipilimumab stopgezet vanwege bijwerkingen en 3,1% van de patiënten overleden ten gevolge van de behandeling met ipilimumab. De meeste bijwerkingen verdwenen na aanvang van geschikte medische behandeling of stopzetting van ipilimumab.

Vanwege een significant verschil in mediane overleving en aangezien er geen geregistreerde tweedelijnsbehandeling beschikbaar is wordt, ondanks de zeer vaak voorkomende ernstige immuungerelateerde bijwerkingen, geconcludeerd dat ipilimumab bij de behandeling van eerder behandelde patiënten met (inoperabel of gemetastaseerd) melanoom in een gevorderd stadium een therapeutische meerwaarde heeft ten opzichte van het GP100 vaccin.

## 5. Literatuur

- 1 CBO richtlijn: Melanoom van de huid, 2005, Vereniging van Integrale Kankercentra (VIKC).
- 2 EPAR Ipilimumab Yervoy®. EMA, London, 2011
- 3 RIVM. Cijfers huidkanker (prevalentie, incidentie en sterfte) uit VTV Volksgezondheid Toekomst Verkenning, Nationaal Kompas Volksgezondheid. Mei 2010 Bilthoven: RIVM, <http://www.nationaalkompas.nl/gezondheid-en-ziekte/ziekten-en-aandoeningen/kanker/huidkanker/cijfers-huidkanker-prevalentie-incidentie-en-sterfte-uit-de-vtv-2010/>
- 4 Cijfers over kanker, melanoom van de huid, Integraal Kankercentrum Nederland, download december 2011, [www.iknl.nl/](http://www.iknl.nl/)
- 5 Lens MB and Dawes M. Global perspectives of contemporary epidemiological trends of cutaneous malignant melanoma. *Br J Dermatol.* 2004; 150:179-85.
- 6 Garbe C, McLeod G, Buettner P. Time trends of cutaneous melanoma in Queensland, Australia and Central Europe. *Cancer* 2000; 89:1269-78.
- 7 International Agency on Cancer Research. GLOBOCAN - Cancer Incidence and Mortality Worldwide in 2008. 2008; Available from: <http://globocan.iarc.fr/>.
- 8 Balch CM, Buziad AC, Soong SJ, et al. Final version of the American Joint Committee on Cancer staging system for cutaneous melanoma. *J Clin Oncol* 2001; 19:3635-48.
- 9 Agarwala SS. Current systemic therapy for metastatic melanoma. *Expert Review of Anticancer Therapy* 2009; 9(5):587-95
- 10 Balch CM, Gershenwald JE, Soong SJ, et al. Final version of 2009 AJCC melanoma staging and classification. *J Clin Oncol.* 2009;27: 6199-206.
- 11 Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. Cancer statistics, 2009. *CA Cancer J Clin* 2009;59:225-49
- 12 Farmacotherapeutisch Kompas 2011, melanoom
- 13 Dummer R, Hauschild A and Pentheroudakis G. Cutaneous malignant melanoma: ESMO Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 2009; 20 (Supplement 4): iv129-iv131
- 14 Coit D, Andtbacka, R, Bichakjian K, et al. The NCCN melanoma clinical practice guidelines in oncology. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network* 2009; 7(3): 250-275.
- 15 Hodi FS, O'day SJ, McDermott DF, et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med.* 2010; 363:711-723.
- 16 Wolchok JD, Neyns B, Linete G, et al. Ipilimumab monotherapy in patients with pretreated advanced melanoma: a randomised, double-blind, multicentre, phase 2, dose-ranging study. *Lancet Oncol* 2010;11:155-64.
- 17 Attia P, Phan GQ, Maker VA, et al. Autoimmunity correlates with tumor regression in patients with metastatic melanoma treated with anti-cytotoxic T-Lymphocyte antigen-4. *J Clin Oncol* 2005;23:6043-6053.
- 18 Downey SG, Klapper JA, Smith FO, et al. Prognostic Factors Related to Clinical Response in Patients with Metastatic Melanoma Treated by CTL-Associated Antigen-4 Blockade. *Clin Cancer Res* 2007; 13(22):6681-88.
- 19 O'Day SJ, Maio M, Chiarion-Sileni V, et al. Efficacy and safety of ipilimumab monotherapy in patients with pretreated advanced melanoma: a multicenter single-arm phase II study. *Annals of Oncology* 2010; 21:1712-1717.
- 20 Weber J, Thompson JA, Hamid O, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase II study comparing the tolerability and efficacy of ipilimumab administered with or without prophylactic budesonide in patients with unresectable stage III or IV melanoma. *Clin Cancer Res* 2009;15:5591-8.
- 21 Ives NJ, Stowe RL, Lorigan P, et al. Chemotherapy compared with biochemotherapy for the treatment of Metastatic melanoma: a meta-analysis of 18 trials involving 2,621 patients. *J Clin Oncol* 2007;25:5426-34.
- 22 Kotapati S, Dequen M, Ouwens M, et al. Overall survival (OS) in the management of pretreated patients with unresectable stage III/IV melanoma: A systematic literature review and meta-analysis. *J.Clin Oncol.* 29: 2011 (suppl; abstr 8580). 2011
- 23 Robert C, Thomas L, Bondarenko I, et al. Ipilimumab plus dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma. *N Engl J Med.* 2011;364(26):2517-25
- 24 CHMP/EWP. Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man (14-12-2005). London: EMEA, 2006.

---

<sup>25</sup> Therasse P, Arbuuck SG, Eisenhauer EA, et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada. J Natl Cancer Inst 2000;92:205-16.

<sup>26</sup> Concept paper on the need to revise the guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man, 2011, EMA

<sup>27</sup> Wolchok JD, Hoos A, O'Day S, et al. Guidelines for the evaluation of immune therapy activity in solid tumors: immune-related response criteria. Clin Cancer Res 2009;15(23):7412-20

<sup>28</sup> World Health Organization. WHO Handbook for reporting results of cancer treatment. Offset publication, Geneva, Switzerland, 1979.

<sup>29</sup> Schwartzenuber DJ, Lawson DH, Richards JM, et al. gp100 peptide vaccine and interleukin-2 in patients with advanced melanoma. N Engl J Med. 2011;364(22):2119-27

<sup>30</sup> National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE), Melanoma (stage II or IV): ipilimumab: Evidence Review Group Report, 14 October 2011.

<sup>31</sup> Korn EL, Liu P-Y, Lee SJ, et al. Meta-analysis of phase II cooperative group trials in metastatic stage IV melanoma to determine progression-free and overall survival benchmarks for future phase II trials. J Clin Oncol 2008;26(4): 527-534.

<sup>32</sup> van der Velde CJH, van Krieken JHJM, de Mulder PHM, et al. Oncologie. zevende herziene druk, Bohn Stafleu van Loghum, Houten 2005

<sup>33</sup> Aarntzen EHJG, Lesterhuis WJ, Adema GJ, et al. Immunotherapie bij melanoompatiënten: van beloft naar bewijs. 2009, Kanker breed 1(1) 16-20.

*Deze tekst is door de Commissie Farmaceutische Hulp vastgesteld in haar vergadering van 23 januari 2012.*

5

*De gegevens uit dit farmacotherapeutisch rapport zullen worden verwerkt in hoofdstuk 17 van het Farmacotherapeutisch Kompas.*



## **Bijlage**

### **Wijzigingen voor Farmacotherapeutisch kompas**

- 5 **CFH-advies**
- 10 Ipilimumab kan worden gebruikt bij de tweedelijnsbehandeling van patiënten in redelijk goede conditie (ECOG 0/1), met inoperabel of gemetastaseerd melanoom. De beperkte mediane overlevingswinst van ongeveer 3,5 maand dient daarbij afgezet te worden tegen de zeer vaak voorkomende, ernstige immuungerelateerde bijwerkingen. Systemische behandeling met hoge doses intraveneuze corticosteroïden en zelfs TNFalfa blokkers kan nodig zijn ter bestrijding van deze bijwerkingen. Ipilimumab is niet onderzocht bij patiënten met oculair melanoom, primair melanoom van het centrale zenuwstelsel en actieve hersenmetastasen.

## Kostenprognose van opname van ipilimumab (Yervoy®) in de beleidsregel dure geneesmiddelen

### 1. Inleiding

De Nederlandse Zorgautoriteit (NZa) heeft het CVZ verzocht om advies uit brengen over de geprognoseerde jaarlijkse kosten voor ipilimumab (Yervoy®). Dit gebeurt in het kader van de toetsing van het in de beleidsregel dure geneesmiddelen vastgelegde kostencriterium. Deze toetsing vormt samen met de therapeutische waardebeoordeling de basis voor het besluit over de voorlopige opname van een geneesmiddel in de beleidsregel dure geneesmiddelen. Hierbij wordt uitgegaan van het verwachte gebruik met als uitgangspunt de patiëntendoelgroep waarvoor het CVZ heeft aangegeven dat het middel gezien het belang van de volksgezondheid in de beleidsregel moet worden opgenomen.

Een schatting van de totale kosten van het gebruik van een intramuraal geneesmiddel ten behoeve van de opname in de beleidsregel dure geneesmiddelen wordt gemaakt op basis van de volgende determinanten:

- de indicatie waarvoor het CVZ een specifieke therapeutische meerwaarde heeft vastgesteld
- het aantal patiënten met deze indicatie
- de dosering van het geneesmiddel
- de duur van de behandeling
- de prijs van het geneesmiddel

Ipilimumab (Yervoy®) is geregistreerd voor de behandeling van (inoperabel of gemetastaseerd) melanoom in een gevorderd stadium bij volwassenen die al eerder behandeld zijn.<sup>1</sup>

Deze kostenprognose richt zich op de kosten die gepaard gaan met het gebruik van ipilimumab als behandeling van patiënten met melanoom in gevorderd stadium bij volwassenen die al eerder behandeld zijn.

### 2. Uitgangspunten

#### *Indicatie*

Het oordeel van de CFH over de therapeutische waarde luidt: "therapeutische meerwaarde ten opzichte van 'investigator best choice' behandeling."<sup>2</sup>

#### *Aantal patiënten*

De aanvrager levert aantallen aan voor het jaar 2007. Er zijn recentere cijfers beschikbaar, waar in deze kostenprognose vanuit zal worden gegaan. In 2009 werden in Nederland 4.346 nieuwe gevallen van melanoom gediagnosticeerd. De incidentiecijfers voor de jaren 2000-2009 tonen een jaarlijkse stijging van ± 7%. Er vanuit gaande dat deze stijging de komende jaren aanhoudt, is het geschatte aantal nieuwe patiënten met melanoom in 2012 ongeveer **5.260**.

De diagnose melanoom kent stadia I tot en met IV. Stadia I en II zijn regionale, niet gemetastaseerde melanomen en stadia III en IV zijn melanomen met respectievelijk regionale metastasen (III) of met metastasen op afstand (IV). Het merendeel van de patiënten met melanoom heeft de diagnose stadium I en II, nl. 91% en deze stadium I en II patiënten kunnen merendeels curatief behandeld worden door resectie. Echter, in 15 tot 20% van deze patiënten, met initiële diagnose melanoom stadium I of II, ontwikkelen zich metastasen (stadium III of IV melanoom).<sup>4</sup> Daarnaast is de diagnose stadium III of IV bij 9% van de patiënten waarbij een melanoom gediagnosticeerd wordt.<sup>3,5</sup> Dit brengt het totale aantal patiënten met stadium III of IV melanoom op  $((15\%+20\%)/2)*91\% + 9\%*5260 = 1.311$ .

De aanvrager gaat voor de schatting van het aantal patiënten uit van het aantal patiënten dat jaarlijks overlijdt. Aangezien ook patiënten die niet overlijden voor behandeling in aanmerking komen, gaat deze kostenprognose uit van een ander aantal patiënten dan dat van de aanvrager.

Het enige medicijn dat in de Nederlandse richtlijn uit 2004 wordt genoemd voor de eerstelijnsbehandeling is dacarbazine.<sup>8</sup> Het responspercentage van dit middel is 20% met een mediane responsduur van 5 tot 6 maanden.<sup>9</sup> Verder vindt behandeling van patiënten met melanoom graad III of IV bij voorkeur plaats in klinische studies. Gezien de slechte prognose voor graad III en IV patiënten, de beperkte responsduur van dacarbazine, en de mogelijkheid dat tweedelijnsbehandeling verlenging van overleving geeft, is het te verwachten dat het merendeel van de patiënten een tweedelijns behandeling zal willen. Echter, een fractie van de patiënten zal

vroegtijdig overlijden of voor geen behandeling kiezen. Het is moeilijk in te schatten hoeveel patiënten een tweedelijns behandeling zullen ontvangen. Verder komen niet alle stadium III patiënten voor ipilimumab behandeling in aanmerking, maar alleen de stadium IIIc patiënten. Daarom wordt in deze kostenprognose als ruwe schatting aangehouden dat 1/3 tot 2/3 van de stadium III en IV patiënten tot de stadium IIIc en IV patiënten behoort die een tweedelijnsbehandeling krijgt. Volgens door de fabrikant benaderde opinieleiders is het aannemelijk dat van het totale aantal patiënten dat in aanmerking komt voor een tweedelijnsbehandeling in het eerste jaar na introductie ongeveer 55% met ipilimumab zal worden behandeld. Zij verwachten dat dit percentage zal oplopen tot maximaal 70%, 4 jaar na introductie van ipilimumab. Van de overige 30% zal naar verwachting 2/3 in studieverband behandeld worden en heeft 1/3 een te hoge ECOG performance status (van 2, 3, of 4) en komt daarom niet in aanmerking voor een behandeling met ipilimumab.

Dus van het totale aantal patiënten met stadium III of IV melanoom (1.311) zal zo'n 1/3 tot 2/3 tot de stadium IIIc en IV behoren die beginnen met een 2e lijns behandeling. Hiervan zal 55% beginnen met ipilimumab behandeling, Dit brengt het geschatte aantal patiënten dat in 2012 ipilimumab zal gebruiken op 240 tot 480 patiënten. Dit aantal zal de komende jaren door de stijgende incidentie en grotere marktpenetratie enigzins toenemen (tot zo'n 300 tot 600 patiënten in 2014).

#### *Dosering en duur van het gebruik*

Het aanbevolen inductieschema van ipilimumab is 3 mg/kg, elke 3 weken intraveneus, met een totaal van 4 doses (dus een totale behandelduur van 12 weken). Beoordelingen van de tumorrespons dienen pas te worden uitgevoerd na voltooiing van de inductietherapie.<sup>1</sup> De aanvrager gaf aan dat in de fase III studie het gemiddeld aantal ipilimumab toedieningen 3,4 was. Het gemiddelde lichaamsgewicht in deze studie was 82,25 kg.

Het geneesmiddel wordt geleverd in 2 soorten injectieflacons:

10 ml (50 mg ipilimumab) € 4.250,-

40 ml (200 mg ipilimumab) € 17.000,-

De gemiddelde prijs voor ipilimumab is € 85,- per mg.

Per toediening zijn de kosten per patiënt: 82,25 kg x 3 mg/kg x €85 = ± € 21.000,-.

Met 3,4 toedieningen per patiënt zijn de kosten per behandeling per patiënt: ± € 71.300,- .

Per jaar bedragen de kosten per patiënt € 71.300,-. (71.310,75) als van 3,4 toedieningen wordt uitgegaan. Met 4 toedieningen per patiënt komen de kosten per behandeling per patiënt uit op ongeveer € 84.000,-.

Deze kostenprognose gaat uit van de geregistreerde dosering van 4 toedieningen i.p.v. de in de studie gevonden 3,4 toedieningen. Uitval vanwege onvoldoende effectiviteit is gezien de registratie niet aannemelijk.

#### *off-label gebruik*

Potentieel off-label gebruik is driedig:

- Toepassing van zowel inductietherapie als onderhoudsbehandeling in de eerste lijn.
- Toepassing van een hogere dosering in de 2e lijn.
- Herinductie bij ziekteprogressie na eerdere behandeling in de tweede lijn (als gedurende 3 maanden stabiele ziekte of een respons was vastgesteld).

Ipilimumab kan als eerstelijns therapie worden gegeven, hiervoor is ipilimumab niet geregistreerd. De aanvrager geeft aan dat dit nog experimenteel is, maar er zijn studieresultaten gepubliceerd van een fase III studie. Deze resultaten tonen een hogere overleving voor de combinatietherapie bestaande uit 10 mg/kg ipilimumab en dacarbazine dan voor behandeling met dacarbazine monotherapie. 10 mg/kg is een hogere dosering voor ipilimumab dan de 3 mg/kg die in de 2e lijn wordt gehanteerd. Dus kosten per patiënt zullen bij off-label eerstelijns toepassing zo'n 3x zo hoog uitvallen (= € 250.000,-) als bij de toepassing van de geregistreerde dosering van 3 mg/kg in de tweede lijn. Echter, er is ook een risico dat in de tweede lijn de hogere dosering zal worden toegepast. Het NICE rapport over ipilimumab voor eerder behandelde "unresectable" melanoom bericht namelijk dat een "dose-finding" studie van start is gegaan na de start van de fase III studie.<sup>10</sup> Deze studie suggereert betere resultaten voor de 10 mg/kg dosering dan de 3 mg/kg dosering. Tot slot zijn herinductie en onderhoudsbehandeling mogelijk. De aanvrager geeft aan dat in de registratiestudie 5,8% van de patiënten in de ipilimumab-monotherapie arm herinductietherapie heeft gekregen. De NICE stelde dat door de kleine patiëntenaantallen geen

bewijs bestaat voor de effectiviteit van herinductietherapie.<sup>10</sup> Desondanks is het gezien de fatale afloop van de aandoening in de praktijk mogelijk dat her-inductie zal worden ingezet. In de dubbelblind gerandomiseerde, placebo-gecontroleerde eerstelijns-studie werd 10 mg/kg ipilimumab toegepast als inductiebehandeling (4 x 3-wekelijkse behandelingen), maar ook 10 mg/kg als onderhoudsbehandeling (1x 12 weken gedurende 3 jaar).<sup>11</sup>

Gezien de positieve resultaten uit de eerstelijnsstudie met ipilimumab en dacarbazine combinatietherapie en de onderhoudsbehandeling in de eerstelijnsstudie, de aanwijzingen voor effectiviteit in de tweedelijns dosefinding studie, en gezien de toepassing van herinductietherapie in de registratiestudie, is off-label toepassing van ipilimumab aannemelijk. Als zowel de hogere dosering als de onderhoudsdosering worden toegepast, komen de kosten per patiënt op minimaal zo'n € 250.000, - per jaar te liggen.

Overigens hebben verschillende expert partijen aangegeven dat off-label gebruik in de praktijk beperkt zal zijn.

### 3. Kostenprognose

Behandeling met ipilimumab kost circa € 84.000,- per patiënt per jaar. Hierbij wordt uitgegaan van een dosis van 3 mg/kg en 4 toedieningen per patiënt per behandeluur en geen herbehandelingen. Als 1/3 tot 2/3 van de patiënten 2e-lijns behandeling krijgt en 55% van deze patiënten ipilimumab behandeling ondergaan, dan zullen in 2012 zo'n 240 tot 480 patiënten tweedelijns behandeling met ipilimumab ondergaan. Hierdoor bedragen de kosten van ipilimumab voor de tweedelijns behandeling van gemetastaseerd melanoom in 2012 circa **€20 tot €40 miljoen**. Als de hogere dosering van 10 mg/kg i.p.v. 3 mg/kg wordt ingezet, dan vallen de kosten 3x zo hoog uit. Ook bij overige off-label toepassingen van ipilimumab kunnen de kosten aanzienlijk hoger uitvallen. Volgens behandelaren zal off-label gebruik in de praktijk beperkt zijn.

### 4. Referenties

1. SmPC ipilimumab (Yervoy®).
2. FT rapport ipilimumab
3. <http://www.cijfersoverkanker.nl/>
4. Morton DL, Thompson JF, Cochran AJ, et al. Sentinel-Node Biopsy or Nodal Observation in Melanoma. NEJM 2006; 355:1307-17.
5. <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/melan.html>.
6. Hodi FS, O'day SJ, McDermott DF, Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. NEJM 2010; 363:711-23.
7. Robert C., Thomas L, Bondarenko I., et al. Ipilimumab plus Dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma. NEJM 2011; 364:2517-26.
8. CBO richtlijn 2005. Melanoom van de huis. Vereniging van Integrale Kankercentra (VIKC).
9. Serrone L, Zeuli M, Sega FM, et al. Dacarbazine-based chemotherapy for metastatic melanoma: thirty-year experience overview. J Exp Clin Cancer Res. 2000;19:21-34.
10. Melanoma (stage III or IV) - ipilimumab: Evidence Review Group report 2011 (<http://guidance.nice.org.uk/TA/WaveCRS2/48/Consultation/EvaluationReport/EvidenceReviewGroupReport/pdf/English>).
11. Robert C. et al. Ipilimumab plus dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma. N Engl. J Med. 2011; 364:2517-25.

## **Vraagstelling doelmatigheidstoets ipilimumab (Yervoy®) bij de indicatie behandeling van (inoperabel of gemetastaseerd) melanoom in een gevorderd stadium bij volwassenen die al eerder behandeld zijn**

### **Samenvatting**

De Commissie Farmaceutische Hulp heeft de beoordeling van de vraagstelling doelmatigheidstoets vastgesteld voor het geneesmiddel ipilimumab (Yervoy®) voor de behandeling van gemetastaseerd melanoom.

#### ***Vraagstelling doelmatigheid***

Wat is de doelmatigheid van ipilimumab in de dagelijkse praktijk bij de tweedelijns behandeling van gemetastaseerd melanoom (4 jaar na opname in de beleidsregel)?

De aanvrager heeft een aanvraag voor tweedelijnsbehandeling van ipilimumab gedaan. Uitgangspunt voor tijdelijke opname in de NZa beleidsregel is een therapeutische meerwaarde of gelijke waarde (met een reeds opgenomen geneesmiddel). Op basis van de vastgestelde therapeutische waarde is alleen de tweede lijnsbehandeling door de CFH beoordeeld.

#### ***Patiëntenpopulatie***

Patiënten met inoperabel of gemetastaseerd melanoom in een gevorderd stadium bij volwassenen die al eerder behandeld zijn.

#### ***Vergelijkende behandeling***

*Tweede lijn:* beste ondersteunende zorg ('Best supportive Care' oftewel BSC).

#### ***Effectiviteit***

Aantal gewonnen (progressievrije) levensjaren en aantal voor kwaliteit van leven gecorrigeerde levensjaren.

#### ***Kosten***

Directe medische kosten en niet-medische kosten.

#### ***Incrementele kosteneffectiviteit***

Een kosten-utiliteitsanalyse (KUA) waarin de incrementele kosten per QALY worden uitgedrukt en een kosten-effectiviteitsanalyse (KEA), waarin de incrementele kosten per gewonnen levensjaar worden uitgedrukt.

#### ***Model***

Een Markov model wordt gebruikt, bestaande uit drie gezondheidstoestanden: progressievrij, progressie en dood. De onderbouwing van het model is echter te beknopt en het model lijkt deels op verkeerde assumpties te berusten.

#### ***Tijdshorizon***

De tijdshorizon zal 10 jaar bedragen.

#### ***Doelmatigheidsindicatie***

De kostenutiliteitsanalyse resulteert in een incrementele kosteneffectiviteitsratio van €79.513 per gewonnen levensjaar (LYG) en €120.398 per QALY. De behandeling met ipilimumab kost in totaal gemiddeld €105.649 per patiënt voor de gehele analyseperiode en resulteert in een toename in QALYs van 1,42 over de gehele analyseperiode. Behandeling met ondersteunende zorg kost in totaal gemiddeld €9.751 per patiënt voor de gehele analyseperiode en resulteert in een toename van de QALY van 0,62 over de gehele analyseperiode. Enkele aannames in het model zijn onvoldoende onderbouwd:

- Zo is de geëxtrapoleerde overleving te gering in

- vergelijking tot overlevingsgegevens van de AJCC;
- de gekozen tijdshorizon is hierdoor niet levenslang;
- de grootte van het effect van ipilimumab t.o.v. best ondersteunende zorg is onvoldoende onderbouwd, omdat GP100 patiënten minder lang overleefden dan onbehandelde patiënten uit andere studies.<sup>2</sup>
- de uitkomsten van de dose-finding studie (CA 184-022) laten zien dat waarschijnlijk niet de geregisteerde dosering van 3 mg/kg in de praktijk zal worden toegepast, maar een drie keer zo hoge dosering van 10 mg/kg.<sup>7,8</sup> Hierdoor zullen de IKERS 3x zo hoog worden.

***Uitkomstenonderzoek***

Beschrijving van de te verzamelen gegevens op basis waarvan de doelmatigheid van ipilimumab wordt geanalyseerd én een uitspraak over de doeltreffende toepassing van ipilimumab in de dagelijkse praktijk kan worden gedaan.

***Gegevensverzameling  
doelmatige toepassing***

De aanvrager heeft het voornemen om via een patiëntenregister (audit) gegevens te verzamelen over het zorggebruik, de toepassing en de effectiviteit in de dagelijkse praktijk. De aanvrager geeft aan gegevens over de kwaliteit van leven te zullen verzamelen m.b.v. de EQ-5D. Er zullen geen gegevens over indirecte niet-medische kosten verzameld worden.

***Duur  
gegevensverzameling***

In het plan van aanpak van de internationale fase IV studie (CA184143) staat dat voor Nederland gedurende 5 jaar gegevens zullen worden verzameld. De audit zal plaatshebben van april 2012 tot in ieder geval december 2015.

***Randvoorwaarden en  
knelpunten***

- Deelname van voldoende behandelcentra en de nauwgezetheid van de dataverzameling binnen deze centra.
- Representativiteit van de centra op gebied van diagnostiek, patiëntkarakteristieken en behandelpatroon.
- Compleetheid van de verzamelde gegevens.
- Onderlinge vergelijkbaarheid van patiëntenpopulaties die behandeld worden met ipilimumab en BSC (selectiebias).
- Voldoende patiënten die niet worden behandeld met ipilimumab: omdat ipilimumab op dit moment de enige tweedelijnsbehandeling is met een bewezen overlevingsvoordeel lijkt het niet ethisch om patiënten alleen BSC te geven.
- Voldoende patiënten voor statistische analyses.
- Dynamiek in klinisch handelen door introductie van nieuwe behandelingen, wijzigingen in richtlijnen of financiering van de behandeling.

***Lopend onderzoek en  
aanvullende gegevens***

De aanvrager geeft aan dat er een fase IV studie (CA184143) gestart zal worden dat gebruikt kan worden om de bepaling van de doelmatigheid op t=4 jaar te ondersteunen. Daarnaast kan de fase III studie (MDX010-20) gebruikt worden als bron voor het model.<sup>4</sup> Tot slot wordt een register opgesteld; de DUTCH MELANOMA TREATMENT AUDIT. Het is de bedoeling dat 15-20 ziekenhuizen hieraan deelnemen, het NKI/AVL, alle UMC's (minus AMC), en een aantal aan te wijzen STZ's.

## **Eindconclusie CFH**

De CFH is van oordeel dat de doelmatigheidsindicatie voor *tweedelijnsbehandeling* met ipilimumab op t=0 onvoldoende is uitgewerkt. Op t=4 dient de fabrikant aandacht te besteden aan:

- Het correct uitvoeren van de projectie van de overleving. De geëxtrapoleerde overleving in de controle-arm in het model is lager dan die gevonden in andere publicaties waaronder de 5-jaar overlevingsdata voor stadium IV en IIIc in Nederland.<sup>5,6</sup> De overleving in het model dient de overleving van de geregistreerde indicatie te weerspiegelen (=tussen de 12 tot 30% overleving na 5 jaar i.p.v. < 5% zoals waar nu in de controle-arm vanuit wordt gegaan). Gezien deze overlevingsdata lijkt de gekozen tijdshorizon van 10 jaar sterk korter dan levenslang. De gekozen tijdshorizon zou conservatief zijn bij de gebruikte gegevens, maar niet als de gegevens zouden worden aangepast naar de overlevingsverwachting in Nederland.
- Daarnaast dienen gevoeligheidsanalyses te worden uitgevoerd met een aanpassing voor de overlevingsgegevens uit de controle arm (GP100-arm, aanpassing van 1,5 maand), omdat de algehele overleving van patiënten in deze arm lager lag dan in onbehandelde patiënten in vergelijkbare studies.

Tot slot wijst de CFH erop dat op t=4 de standaardbehandeling waarschijnlijk zal bestaan uit combinatietherapieën en niet uit best ondersteunende zorg. Hierdoor zal de patiëntenpopulatie die de komende 4 jaar beste ondersteunende zorg krijgt, voornamelijk bestaan uit patiënten die door co-morbiditeiten of slechte prognose niet in aanmerking komen voor tweedelijns-combinatiebehandelingen. Gezien de grote kans op selectiebias is het van groot belang dat alle covariaten worden geregistreerd waarvan vermoed wordt dat ze de beslissing voor behandeling met ipilimumab beïnvloeden. Daarnaast is het van belang dat in de audit alle behandelingen bij patiënten met melanoom geregistreerd worden en van elk van deze behandelingen prospectief dezelfde gegevens verzameld worden.

## **1. Inleiding**

De NZa heeft het CVZ verzocht om advies uit te brengen over de voorlopige opname in de Beleidsregel dure geneesmiddelen van ipilimumab (Yervoy®) bij de indicatie tweedelijns behandeling van (inoperabel of gemetastaseerd) melanoom in een gevorderd stadium bij volwassenen die al eerder behandeld zijn. De toetsing door het CVZ betreft de therapeutische waardebeoordeling, de kostenprognose en de vraagstelling van de doelmatigheidstoets van ipilimumab voor melanoom, conform de richtlijnen voor farmaco-economisch onderzoek.<sup>1</sup> Het uitgangspunt voor de doelmatigheidstoets vormt de patiëntenpopulatie waarvoor ipilimumab is geregistreerd én waarvoor het CVZ een specifieke therapeutische meerwaarde heeft vastgesteld. De vraagstelling doelmatigheidstoets beschrijft het uitkomstenonderzoek dat uitgevoerd gaat worden om inzicht te krijgen in de doelmatigheid en de kosteneffectiviteit van ipilimumab in de

dagelijkse praktijk. Naast een beschrijving van de methode en de te verzamelen gegevens worden ook de randvoorwaarden en knelpunten aangegeven.

De CFH heeft de vraagstelling doelmatigheidstoets beoordeeld, aan de hand van de volgende uitgangspunten:

- Literatuuronderzoek naar kosteneffectiviteit
- Onderzoeksvraag
- Doelmatigheidsindicatie: patiëntenpopulatie, vergelijkende behandeling, uitkomstmaten effectiviteit en kosten, tijdshorizon, model, incrementele kosteneffectiviteit op t=0 jaar
- Uitkomstenonderzoek: patiëntenpopulatie, vergelijkende behandelingen, duur gegevensverzameling, gegevens uitkomstenonderzoek, vaststellen incrementele kosteneffectiviteit op t=4 jaar, doeltreffende toepassing
- Uitvoerbaarheid
- Randvoorwaarden en knelpunten
- Bestaand en lopend onderzoek

De CFH heeft op basis van de beschikbare informatie vooral aandacht besteed aan de relevantie en haalbaarheid van het onderzoeksvoorstel. Op basis van de uitkomsten van het uitkomstenonderzoek zal over ten hoogste 4 jaar een beoordeling van de doelmatigheid plaatsvinden. Deze beoordeling van de doelmatigheid zal samen met de herbeoordeling van de therapeutische waarde en het kosten criterium gebruikt worden om tot een oordeel over de definitieve plaatsing van ipilimumab in de beleidsregel dure geneesmiddelen te komen.

## 2. Literatuuronderzoek

De aanvrager heeft het literatuuronderzoek ter ondersteuning van het doelmatigheidsonderzoek van ipilimumab uitgevoerd in PUMBED en CRD met de volgende zoektermen: (cost OR costs OR cost-effectiveness) AND (Netherlands OR Dutch) AND (advanced OR unresectable OR metastatic) melanoma. Geen van de 6 gevonden artikelen bleek relevante informatie te bevatten voor de doelmatigheidsstudie voor ipilimumab. De aanvrager geeft aan dat de vergoedingsprocedure voor ipilimumab momenteel ook in Denemarken, Zweden en Duitsland loopt.

Discussie: Het CVZ heeft ook op de websites van de NICE, SMC (Scottish Medicines Consortium) en de Cochrane collaboration gezocht naar relevante informatie over ipilimumab bij melanoom. Op de websites van de Cochrane collaboration en SMC is geen informatie over (beoordelingen van) ipilimumab beschikbaar. Bij NICE is het dossier voor ipilimumab nog in behandeling en NICE zal waarschijnlijk per februari 2012 een oordeel geven. Wel heeft NICE al een evaluatierapport over de doelmatigheid beschikbaar, welke in dit rapport wordt meegenomen.<sup>2</sup>

Conclusie: De CFH adviseert voor de beoordeling van de doelmatigheid na ten hoogste vier jaar het literatuuronderzoek te actualiseren en aan te vullen met (eventuele) publicaties van de NICE, SMC en andere relevante Europese beoordelingsinstanties.

## 3. Onderzoeksvraag

Het primaire doel van het uitkomstenonderzoek is het antwoord op de vraag of de toepassing van ipilimumab bij de geregistreerde indicatie in de dagelijkse praktijk doelmatig is; dat wil zeggen dat de investering in ipilimumab in verhouding staat tot de gezondheidswinst en de eventuele financiële besparingen die het bewerkstelligt. Daarnaast kunnen de gegevens die in het uitkomstenonderzoek verzameld worden ook worden ingezet ten behoeve van een bepaling van de doeltreffende toepassing van ipilimumab in de dagelijkse praktijk (secundair doel).<sup>3</sup>

De aanvrager vraagt additionele financiering middels de Beleidsregel dure geneesmiddelen aan. De CFH heeft ipilimumab beoordeeld voor de tweedelijns behandeling van (inoperabel of gemetastaseerd) melanoom in een gevorderd stadium bij volwassenen die al eerder behandeld zijn. Bij de voorlopige opname van ipilimumab op de Beleidsregel Dure Geneesmiddelen (t=0) dient de aanvrager een vraagstelling doelmatigheidstoets op te stellen. Een onderdeel van deze vraagstelling is een schatting van de incrementele kosteneffectiviteit van ipilimumab in



vergelijking met de vergelijkende behandeling, de doelmatigheidsindicatie. De doelmatigheidsindicatie is veelal gebaseerd op gegevens uit de registratiestudies en Nederlandse kostengegevens. Het vaststellen van een doelmatigheidsindicatie heeft niet als primair doel een bepaling van de doelmatigheid van ipilimumab op t=0 maar is noodzakelijk om vast te stellen welke gegevens in het uitkomstenonderzoek verzameld dienen te worden voor de bepaling van de doelmatigheid op t=4 jaar. Daarbij gaat het met name om gegevens die kritisch zijn voor de vaststelling van de incrementele kosteneffectiviteit. Het tweede onderdeel van de vraagstelling beschrijft vervolgens de opzet van het uitkomstenonderzoek om deze gegevens te verzamelen en te gebruiken om de incrementele kosteneffectiviteit van ipilimumab in vergelijking tot de standaard therapie in de dagelijkse praktijk vast te stellen.

De aanvrager heeft voor de doelmatigheidsindicatie gebruik gemaakt van een economisch model. Daarbij is gebruik gemaakt van een Markov model. Het model is gebaseerd op de fase III studie (MDX010-20) van tweedelijns ipilimumab behandeling bij patiënten met melanoom.

Het voorstel voor het uitkomstenonderzoek, op basis waarvan een uitspraak over de doelmatigheid alsmede de doeltreffende toepassing mogelijk zou kunnen zijn, is uitgewerkt. In een samenwerkingsverband tussen ongeveer 15 Nederlandse centra, ZonMw en fabrikanten zal een register worden opgestart.

Conclusie: De aanvrager heeft een doelmatigheidsindicatie beschreven. Het voorgestelde uitkomstenonderzoek is uitgewerkt.

#### **4. Doelmatigheidsindicatie**

De aanvrager heeft een doelmatigheidsindicatie voor ipilimumab ingediend, berekend door middel van een Markov model (t=0). Het model is gebaseerd op de fase III studie (MDX010-20). De modelstructuur, de gebruikte gegevens, de aannames en de resultaten op basis van het t=0 model zijn beschreven in de aanvraag.

##### ***4.1. Patiëntenpopulatie***

De patiëntenpopulatie die gebruikt wordt voor de doelmatigheidsindicatie betreft volwassen patiënten met histologisch bevestigd (inoperabel of gemetastaseerd) melanoom in een gevorderd stadium. Deze populatie komt grotendeels overeen met de populatie uit de MDX010-20 studie.<sup>4</sup> De aanvrager geeft aan dat 98,5% van de patiënten in de MDX010-20 studie stadium IV melanoom had.

##### ***4.2. Vergelijkende behandeling***

De aanvrager geeft aan dat door gebrek aan een standaardbehandeling, in het model is gekozen voor beste ondersteunde zorg (BSC) als vergelijkende behandeling. BSC bestaat uit palliëren van klachten. Dit kan door hiervoor medicatie voor te schrijven of evt. een pijnlijke uitzaaiing te bestralen. Volgens de aanvrager is de keuze voor BSC als vergelijkende behandeling in lijn met de richtlijn melanoom uit 2004 en met het ontbreken van een tweedelijns therapie met bewezen klinische waarde.

##### Discussie:

De CFH heeft in het farmacotherapeutisch rapport vastgesteld dat ipilimumab vergeleken dient te worden ten opzichte van 'investigator best choice'. Ipilimumab dient daarom ook in deze doelmatigheidsindicatie te worden vergeleken met 'investigator best choice'.

##### ***4.3. Uitkomstmaten – effectiviteit en kosten***

De primaire uitkomstmaten die gebruikt zijn in deze doelmatigheidsindicatie zijn jaren overleving en 'kwaliteit van leven'. Op basis van deze uitkomstmaten en de kosten worden de incrementele kosten per QALY berekend.

### *Effectiviteit*

De voor het model gebruikte werkzaamheidsmaten zijn afkomstig uit het MDX010-20 onderzoek (Hodi et al. NJEM 2010). Deze zijn progressievrije overleving (PFS), algehele overleving (OS), en "best objective response" (BOR). De PFS en OS gegevens voor de vergelijkende behandeling zijn gebaseerd op de GP100 arm van het fase III MDX010-20 onderzoek.

Alle aan de behandeling gerelateerde bijwerkingen werden ook in de analyse meegenomen. Alleen graad III/IV bijwerkingen uit de MDX010-20 studie voor ipilimumab zijn opgenomen in het model. Voor de beste ondersteunende zorg zijn geen bijwerkingen meegenomen, met als argument dat beste ondersteunende zorg geen actieve behandeling is en daarom geen bijwerkingen kent.

### *Utiliteiten*

Een cross-sectionele studie is gebruikt om utiliteiten te bepalen bij melanoom III/IV patiënten uit het Verenigd Koninkrijk en Australië, die onder andere behandeld werden met ipilimumab. De gemiddelde utiliteit voor Australische patiënten lag hoger voor een partiële respons en stabiele ziekte dan in het Verenigd Koninkrijk (resp. 0,91 en 0,83 t.o.v. 0,85 en 0,77). Daarintegen kenden de gezondheidstoestanden progressieve ziekte en beste ondersteunende zorg hogere utiliteiten in het Verenigd Koninkrijk dan in Australië (resp. 0,59 en 0,59 t.o.v. 0,47 en 0,46). In het model gaat de aanvrager uit van de gecombineerde utiliteiten omdat een grotere steekproef de voorkeur heeft. Wel geeft de aanvrager aan dat Britse utiliteiten meer geschikt kunnen zijn voor Nederland dan Australische.

### *Kosten*

Voor de doelmatigheidsindicatie is niet uitgegaan van het maatschappelijk perspectief maar van het ziekenhuis cq. verzekeraarsperspectief – alleen de direct medische kosten zijn meegenomen in de analyse. De aanvrager motiveert deze keuze als volgt:

- De aanvrager geeft aan dat patiënten met stadium IIC/IV melanoom niet meer actief zijn in het arbeidsproces, omdat ze teveel verslechterd en ziek zijn.
- Als er al indirecte kosten zouden zijn, zouden deze door de in Nederland aanbevolen "friction method" nog verder verlaagd worden.

De directe medische kosten omvatten de kosten van medicatie, consulten, verrichtingen en ziekenhuisopnamen.

De waardering van kosten is gedaan op basis van de NZa tarieflijst en de handleiding kostenonderzoek (CVZ).

### Discussie:

- In het economische model zijn voor BSC de GP100 data uit de MDX010-20 studie genomen. Gesteld wordt door de aanvrager dat deze niet superieur zal zijn aan BSC. De NICE evaluatie bericht echter dat de overleving met GP100 (mediaan 6,4 maanden) slechter zou zijn dan de algehele overleving van de populatie patiënten met gevorderd melanoom (7-8 maanden).

#### **4.4. Tijds horizon**

De analyseperiode van de modelstudie is tien jaar. Dit is gebaseerd op extrapolatie van data uit de MDX010-20 studie, hieruit blijkt dat binnen 10 jaar het merendeel van de patiënten is overleden (92% van de ipilimumab patiënten en 99,9% van de patiënten in de controlegroep).

De duur van de verzameling van effectiviteitsgegevens en zorgconsumptie gegevens ontbreekt. De aanvrager geeft aan dat de gebruikte tijds horizon conservatief is.

### Discussie:

- Het is de vraag of binnen 10 jaar 99,9% van de onbehandelde patiënten is overleden. Uit een publicatie van de American Joint Committee on Cancer (AJCC) uit 2009 over de gradering en classificatie van melanoom komen voor de patiënten gunstigere overlevingspercentages naar voren (10-jaar overleving van 8-25% voor stadium IV

patiënten).<sup>6</sup> In Nederland is de 5-jaars overleving voor fase IIIc patiënten 30% en voor fase IV 12%.<sup>5</sup> De overleving ligt duidelijk hoger dan de 0,1% overleving die in het model voor de controle-arm is gebruikt. Dus na 10 jaar is nog een groot deel van de patiënten in leven en de tijdshorizon is daarom niet levenslang. Daarnaast wordt in het evaluatierapport van NICE wel een tijdshorizon van 30 jaar gehanteerd.

#### **4.5. Model**

##### Soort model en modelstructuur

Het betreft een internationaal Markov-model dat voor Nederland is aangepast en waarin de behandeling met ipilimumab vergeleken wordt met best ondersteunende zorg (BSC). In het model wordt een vergelijking gemaakt tussen behandeling met ipilimumab en behandeling met GP100. De gegevens hiervoor komen uit de internationale MDX010-20 studie. Het model is geprogrammeerd in Microsoft Excel.

##### Gezondheidstoestanden

De gezondheidstoestanden waren "progression-free survival", "post-progression" en "death".

##### Overgangskansen

De progressievrije overleving (PFS) en algehele overleving (OS) voor ipilimumab en GP100 (controle arm) uit de MDX010-20 studie zijn gebruikt om de overgangskansen te bepalen.

##### Cyclusduur

De lengte van de cyclus is drie weken en de evaluatie periode is 10 jaar.

##### Invoergegevens

- Effecten: PFS, OS, 'best objective response'
- Utiliteiten: de base-case was gebaseerd op de gecombineerde data van het Verenigd Koninkrijk en Australië.
- Kosten: geneesmiddelenkosten en management kosten (consulten, verrichtingen en ziekenhuisopname)

##### Aannames

- Overleving (OS) en progressievrije overleving (PFS) zijn gebaseerd op data voor GP100 uit de MDX010-20 studie en worden gebruikt als BSC. De aanvrager heeft de overleving onderbouwd met een meta-analyse voor studies uitgevoerd tussen 1975-2005.
- De disutiliteiten en kosten van de behandeling van bijwerkingen worden in de analyse meegenomen. Bijwerkingen duren niet langer dan één cyclus in het model, hetgeen volgens de aanvrager een conservatieve aanname is.
- Indirecte kosten als gevolg van arbeidsverzuim worden niet in het model meegenomen.
- De kosten voor elke behandelingsfase in het model zijn gelijk voor de ipilimumab en BSC arm van het model, behalve de kosten van ipilimumab en bijwerkingen.

##### Validatie van het model voor Nederland

Het model is aangepast aan Nederland door gebruik te maken van Nederlandse medische consumptie op basis van een survey onder 13 Nederlandse oncologen (Delphi panel). Verder is het model gevalideerd voor de Nederlandse situatie door één klinische opinie-leider en twee gezondheidseconomische experts.

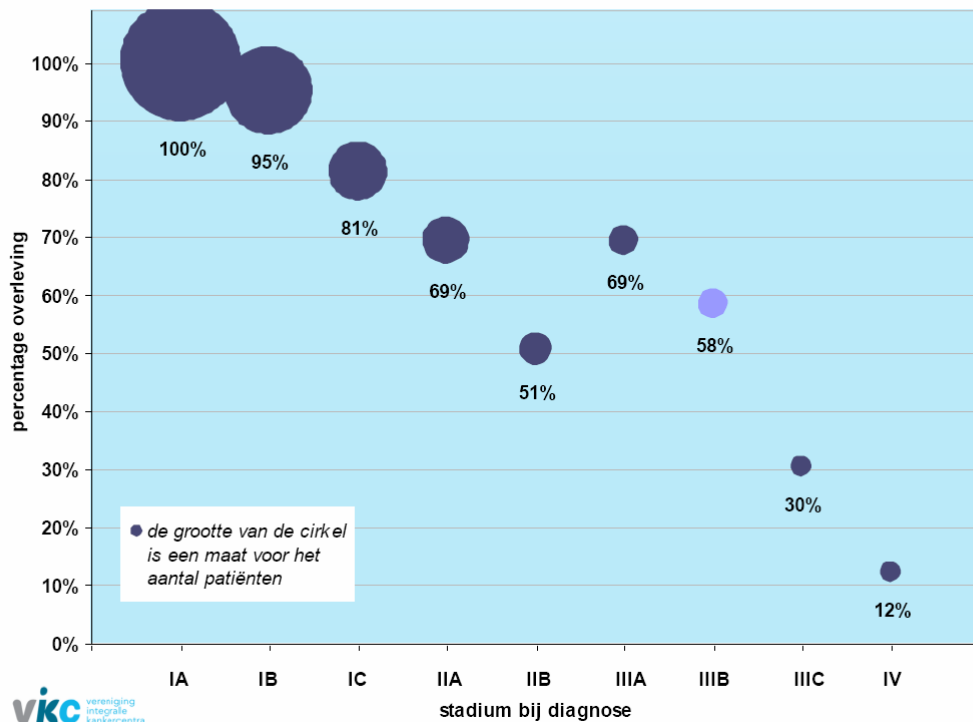
##### Gevoeligheidsanalyses

Verscheidene gevoeligheidsanalyses zijn uitgevoerd:

###### *univariate:*

de methode van extrapolatie, de vergelijkende behandeling, utiliteiten gebaseerd op de Engelse populatie en de Australische populatie, kosten van zorg op behandeling, kosten van palliatieve zorg, kosten van terminale zorg, kosten van progressie, bijwerkingen.

###### *scenario:*



de tijdschhorizon, extrapolatie - sensoring, en discounting.

#### Discussie:

- NICE heeft een evaluatierapport beschikbaar, waarin een vergelijkbaar economisch model wordt gehanteerd, maar met vier in plaats van drie gezondheidstoestanden en een tijdschhorizon van 25 jaar. Het is niet duidelijk welke veranderingen zijn gemaakt aan het economische model dat bij de NICE is ingediend en wat de onderbouwing is voor deze veranderingen.<sup>2</sup>

Het evaluatierapport van de NICE geeft aan dat gebruik van ipilimumab bij de behandeling van patiënten met niet operatief te verwijderen melanoom leidt tot een verlenging van de algehele overleving. Echter, het rapport geeft ook aan dat de algehele overleving van patiënten in de GP100 arm lager ligt dan de algehele overleving in deze populatie patiënten met melanoom dat uit recente fase III studies naar voren kwam (resp. 6,4 t.o.v. 7-8 maanden). Daarnaast zijn de auteurs van de evaluatie van mening dat de aanvrager de overlevingswinst door ipilimumab behandeling in het economische model zwaar overschat heeft. De NICE kwam uit op een gemiddelde algehele overlevingswinst van 16,3 maanden i.p.v. 33,8 maanden. Dit leidt tot een onderschatting van de grootte van de IKER.

- De in het model gebruikte overlevingswaarden (5-jaar overleving voor ipilimumab arm was 20% t.o.v. <5% in de controlearm) komen niet overeen met overlevingsdata in Nederland. In Nederland is de 5-jarige overleving voor fase IIIC patiënten 30% en voor fase IV 12%.<sup>6</sup> Daarnaast zijn de gepubliceerde 1-jaar overlevingsgegevens van de AJCC 33-62% voor stadium IV patiënten.<sup>5</sup>

- Tot slot dienen ook gevoeligheidsanalyses te worden uitgevoerd met de hogere dosering (4x 10 mg/kg per 3 weken in plaats van 4x 3 mg/kg per 3 weken) en wanneer in de praktijk herinductie of onderhoudsdosering met ipilimumab wordt toegepast.<sup>7,8</sup>

#### 4.6. Incrementele kosteneffectiviteit op t=0 jaar

De kostenutiliteitsanalyse resulteert in een incrementele kosteneffectiviteitsratio van €79.513 per gewonnen levensjaar (LYG) en €120.398 per QALY. De behandeling met ipilimumab kost in totaal gemiddeld €105.649 per patiënt voor de gehele analyseperiode en resulteert in een toename in QALYs van 1,42 over de gehele analyseperiode. Behandeling met ondersteunende zorg (=GP100 behandeling) kost in totaal gemiddeld €9.751 per patiënt voor de gehele analyseperiode en resulteert in een toename van de QALY van 0,62 over de gehele analyseperiode.

#### Conclusie

De CFH is van mening dat de doelmatigheidsindicatie vooralsnog onvoldoende is uitgewerkt.

Belangrijkste argumenten hiervoor zijn:

- De CFH kan zich niet vinden in de vergelijkende behandeling. Het is niet aan te nemen dat patiënten nu nog met best supportive care worden behandeld. Alhoewel alleen dacarbazine voor de behandeling van melanomen geregistreerd is en er geen combinatietherapieën in richtlijnen zijn opgenomen, zijn er een aantal studies bij patiënten met melanoom die positieve resultaten geven.<sup>6,7</sup> Hierdoor is de kans dat de controle-arm uit meer dan alleen BSC bestaat vrij groot. Dus de standaardbehandeling op t=4 is naar alle waarschijnlijkheid anders dan BSC, waardoor niet met de juiste patiëntenpopulatie zal worden vergeleken. Daarom is de keuze voor 'investigator's best choice' het meest logisch.
- De CFH heeft onvoldoende inzicht in het gebruikte model om een aantal redenen:
  - Er zijn aanwijzingen op basis van de NICE evaluatie dat de gemiddelde overlevingswinst voor ipilimumab ernstig wordt overschat. In de NICE evaluatie kwam men tot 16,3 maanden in plaats van de door de aanvrager geschatte 33,8 maanden. Dit verschil kwam deels door verschillen in statistische extrapolatie van studieresultaten naar de toekomst. Alhoewel in de huidige aanvraag de overlevingswinst lager is ingeschat dan in de NICE aanvraag, is het niet duidelijk of de projectie van de overleving correct is uitgevoerd.<sup>2</sup>
  - Verder kent de GP100 arm uit de MDX010-20 studie een lagere mediane overleving dan vergelijkbare populaties (6,4 t.o.v. 7-8 maanden). Het is wenselijk om ook multivariate gevoeligheidsanalyses voor de IKERS te tonen, wanneer voldoende voor de overleving in de GP100 arm is gecorrigeerd.
- Tot slot dienen ook gevoeligheidsanalyses te worden uitgevoerd met de hogere dosering (4x 10 mg/kg per 3 weken ipv 4x 3 mg/kg per 3 weken) en wanneer in de praktijk herinductie of onderhoudsdosering met ipilimumab wordt toegepast. Verder behoeven de gevoeligheidsanalyses meer uitleg.

## 5. Uitkomstenonderzoek

De aanvrager beschrijft de CA184143 studie, een prospectieve, observationele studie om de incrementele kosteneffectiviteit van ipilimumab en de doeltreffende toepassing van ipilimumab in de dagelijkse Nederlandse praktijk te kunnen vaststellen op T=4. De studie zal plaatsvinden in 150 ziekenhuizen in Canada, Brazilië, en Europa (waaronder 11 ziekenhuizen in Nederland). In Nederland zal de recruitment periode 5 jaar bedragen. Het totale beoogde aantal patiënten is: 1.800 waarvan 150 Nederlandse melanoom patiënten. Deze 1.800 patiënten bestaan uit:

1. Eén prospectief cohort van 1000 melanoom patiënten (90 Nederlandse patiënten) dat met ipilimumab wordt behandeld.
2. Eén cohort van 800 melanoom patiënten (60 Nederlandse patiënten) dat niet met ipilimumab behandeld wordt. Van deze 800 patiënten zal zo'n 200 (25 Nederlandse) patiënten retrospectief worden geïdentificeerd.

De planning voor dit onderzoek is naar verwachting in Q1 2012 te starten, met een minimale follow-up duur van 3 jaar.

Daarnaast wordt een register opgesteld; de DUTCH MELANOMA TREATMENT AUDIT. Het is de bedoeling dat 15-20 ziekenhuizen hieraan deelnemen, het NKI/AVL, alle UMC's (minus AMC), en een aantal aan te wijzen STZ's. De inclusie zal starten in april 2012. Per centrum dienen minimaal 20 patiënten met een inoperabel of gemetastaseerd melanoom per jaar behandeld te worden. De aanvrager spreekt van 957 patiënten per jaar die een inoperabel of gemetastaseerd melanoom hebben en in deze audit zullen worden opgenomen. De audit zelf spreekt van maximaal 800 nieuwe patiënten per jaar.

### 5.1. Patiëntenpopulatie

De patiëntenpopulatie in de studie CA184143 bestaat uit patiënten met inoperabel of gemetastaseerd melanoom in een gevorderd stadium die al eerder behandeld zijn.

inclusie criteria:

- Diagnose met inoperabel of gemetastaseerd melanoom.
- Leeftijd van 18 jaar of ouder op moment van diagnose
- Tenminste één voorafgaande behandeling voor inoperabel of gemetastaseerd melanoom in de medische praktijk.
- Behandelkeuze moet gemaakt zijn voordat de patiënt in de studie wordt ingesloten.
- Met ipilimumab behandelde patiënten moeten behandeling krijgen voor de goedgekeurde indicatie: behandeling van (inoperabel of gemetastaseerd) melanoom in een gevorderd stadium bij volwassenen die al eerder behandeld zijn.

exclusie criteria:

- huidige of mogelijke deelname in een klinische studie, die de behandeling van kanker inclusief inoperabel of gemetastaseerd melanoom onderzoekt.
- huidige behandeling van kanker anders dan melanoom.

retrospectief cohort:

- begin van behandeling voor inoperabele of gemetastaseerd melanoom 3 jaar vóór goedkeuring van ipilimumab
- minimaal 1 jaar follow-up gegevens beschikbaar, onafhankelijk van de staat van overleving van de patiënt.

Het "Dutch Melanoma Treatment Audit" (=DMTA) is indicatie-breed voor Nederland (alle melanoom stadium IIIc/IV).

### **5.2. Vergelijkende behandeling**

De vergelijkende behandeling in de CA184143 studie is iedere andere behandeling dan ipilimumab. Volgens de aanvrager komt dit in de praktijk overeen met beste ondersteunende zorg (BSC). De huidige behandeling van deze patiënten is of deelname in een klinische studie of BSC. Deelname aan een andere klinische studie is echter een exclusie criterium in het uitkomstenonderzoek.

In de melanoom audit worden als vergelijkende behandeling vemurafenib en dabrafenib meegenomen. Deze middelen zijn beide nog niet geregistreerd. Daarnaast wordt "best supportive care" meegenomen als vergelijkende behandeling. De aanvrager stelt dit namelijk gelijk aan "investigator's best choice".

Discussie:

- Slechts een deel van de patiënten zal overgaan op BSC. Dit zullen merendeels de patiënten zijn die door een slechtere fysieke toestand niet voor behandelingen als ipilimumab in aanmerking komen. Deze selectiebias maakt het moeilijk om op t=4 jaar een statistisch valide uitspraak te doen over de effectiviteit van ipilimumab ten opzichte van BSC. Om te kunnen corrigeren voor deze selectiebias is het van groot belang dat alle covariaten worden geregistreerd waarvan vermoed wordt dat ze de beslissing voor behandeling met ipilimumab beïnvloeden.

- Alhoewel alleen dacarbazine voor de behandeling van melanomen geregistreerd is en er geen combinatietherapieën in richtlijnen zijn opgenomen, zijn er een aantal studies bij patiënten met melanoom die positieve resultaten geven.<sup>9,10</sup> Hierdoor is de kans dat de standaardbehandeling uit meer dan alleen BSC bestaat vrij groot. Als de standaardbehandeling op t=4 anders is dan BSC, dient deze andere behandeling op t=4 de vergelijkende arm te zijn.

Beide discussiepunten maken uitkomstenonderzoek in een indicatie-gebaseerde patiëntenregister noodzakelijk. Een dergelijk register wordt nu opgezet (nl. de melanoom audit).

### **5.3. Gegevens uitkomstenonderzoek**

Het fase IV onderzoek zal het volgende verzamelen:

*Patiëntkenmerken en klinische gegevens*

Gegevens worden verzameld aan de hand van elektronische Case Report Forms (CRFs) door personeel ter plaatse. De volgende gegevens zullen verzameld worden:

- demografische gegevens;

- leeftijd;
- geslacht;
- geografische locatie;
- ras/ethniciteit;
- klinische karakteristieken (datum diagnose, staging melanoom, leverfunctie, performance status, comorbiditeit/prognostische indicatoren, locatie van de metastasen).

Gegevens over bijwerkingen ("treatment-related adverse reactions") worden verzameld voor alle patiënten onafhankelijk van de ernst. Tevens wordt ook de onderliggende etiologie bepaald. Ook behandeling van bijwerkingen wordt geregistreerd.

#### *Kwaliteit van leven*

De aanvrager beschrijft 4 vragenlijsten, welke in ieder geval gedurende het eerste jaar elke 3 maanden zullen worden afgenomen. Dit zijn:

- European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) QLQ C-30, Questionnaire Version 3.
- Work Productivity and Activity Impairment: General Health (WPAI: GH) Questionnaire.
- Cancer Therapy Satisfaction Questionnaire (CTSQ).
- European Quality of Life-5 Dimensions (EQ-5D) Questionnaire

#### *Kosten*

De volgende kosten zullen worden verzameld: geneesmiddelenkosten en beheerskosten (consulten, ziekenhuisopnames, etc.). Daarnaast zullen ook de kosten van de behandeling van bijwerkingen worden verzameld. Data zullen worden ingevoerd in elektronische Case Report Forms (eCRFs). Deze eCRFs zijn nog niet beschikbaar.

#### De melanoom audit zal middels CRF's de volgende gegevens verzamelen:

1. Patiëntgegevens en klinische gegevens (leeftijd, primaire tumorgegevens, behandelgeschiedenis melanoom, diagnose en stadiumtypering, gebruikte diagnose- en behandelprocedures, co-medicatie, bijwerkingen, soort behandeling, behandelduur, gebruikte dosering en aantal kuren, datum en reden voor stoppen/aanpassen van de behandeling, datum van progressie, datum van overlijden)
2. Utiliteiten, gemeten middels de EQ-5D voor de verschillende gezondheidsstadia, niet-progressieve ziekte, progressieve ziekte. Disutiliteiten zullen worden bepaald voor de belangrijkste bijwerkingen.
3. Zorgconsumptie en kostengegevens (algehele behandelkosten, poliklinische en ziekenhuisbezoeken, behandelprocedures en niet-medische kosten).

#### Discussie:

De CFH plaatst de volgende 2 opmerkingen bij het fase IV onderzoek.

- De aanvrager geeft hier niet aan dat effectiviteitsgegevens als OS en PFS zullen worden verzameld. Voor het uitkomstenonderzoek is de effectiviteit in de praktijk en daarmee de bepaling van OS en PFS van belang.
- Voor de bepaling van kwaliteit van leven, hanteert de CFH de EQ-5D en HUI2/3 vragenlijsten. De EORTC en CTSQ vragenlijsten zijn daarom niet relevant. De WPAI: GH is relevant voor de kosten, niet voor de kwaliteit van leven.

#### **5.4. Incrementele kosteneffectiviteit in de dagelijkse praktijk**

De incrementele kosten-effectiviteit van ipilimumab zal berekend worden op basis van het T=0 model, voorzien met nieuwe gegevens. De kostengegevens zullen alleen uit de Nederlandse patiëntenpopulatie betrokken worden. Klinische en kwaliteit van leven gegevens zullen in principe uit de Nederlandse studiepopulatie betrokken worden, maar voor deze uitkomsten is het ook mogelijk dat de aanvrager gepoolde gegevens zal gebruiken indien nodig.

De aanvrager geeft aan dat deze volgens het t=0 model zullen worden berekend.

Discussie:

Het t=0 model behoeft enige aanpassing (zie hoofdstuk 4).

**5.5. De doelmatige toepassing van ipilimumab in de dagelijkse praktijk**

Volgens de aanvrager kan op basis van de resultaten uit de prospectieve, observationele studie (CA184143) een uitspraak gedaan worden over de doeltreffende toepassing van ipilimumab in de dagelijkse praktijk. De aanvrager geeft verder aan dat de kostengegevens alleen uit de Nederlandse studiebevolking zullen worden betrokken. Klinische en kwaliteit van leven gegevens zullen in principe ook uit de Nederlandse studiebevolking betrokken worden, maar voor deze uitkomsten is het ook mogelijk om de gepoolde gegevens te gebruiken indien nodig, daar klinische- en kwaliteit van leven uitkomsten minder landspecifiek zijn.

Op basis van de melanoom audit zullen in Nederland gegevens verzameld worden van naar verwachting 481 - 1225 ipilimumab patiënten.

Conclusie:

Op basis van de resultaten uit het patiëntenregister van de melanoom audit kan een uitspraak worden gedaan over de incrementele kosteneffectiviteit van ipilimumab in vergelijking tot 'investigator's best choice' in de dagelijkse praktijk. Dit geldt ook voor een uitspraak over de doeltreffende toepassing van ipilimumab. De opzet van het uitkomstenonderzoek middels het Nederlandse patiëntenregister is acceptabel. De fase IV studie kan ter ondersteuning van de gegevens die worden verkregen uit de melanoom audit dienen.

Belangrijke punten van aandacht zijn:

- De CFH vraagt zich af of de studiebevolking van de fase IV studie (CA184143) voldoende overeen zal komen met de patiëntenbevolking die in Nederland met ipilimumab zal worden behandeld, mede vanwege het exclusie criterium: huidige of mogelijke deelname in een klinische studie, die de behandeling van kanker inclusief inoperabel of gemetastaseerd melanoom onderzoekt. Verder is het gezien de grote kans op selectiebias van groot belang dat alle covariaten worden geregistreerd waarvan vermoed wordt dat ze de beslissing voor behandeling met ipilimumab beïnvloeden. Naar alle waarschijnlijkheid is een grote bevolking patiënten nodig met deze covariaten, om op t=4 voor selectiebias te kunnen corrigeren. Het is onduidelijk of het mogelijk is om (prospectief) voldoende patiënten te rekruteren die geen ipilimumab behandeling zullen ondergaan. Daarom is additionele informatie uit registers essentieel.
- De aanvrager stelt 'best supportive care' (BSC) gelijk aan "investigator's best choice". Dit is niet hetzelfde. De definitie voor BSC is niet eenduidig, maar betekent vaak behandeling om de kwaliteit van leven te verbeteren zonder een specifiek antineoplastisch middel. De term "investigator's best choice" omvat wel antineoplastische middelen.
- Gegevens dienen niet alleen bij patiënten met ipilimumab behandeling of BSC te worden verzameld, maar met name ook bij patiënten met andere behandelingen. Als de helft van de patiënten met gemetastaseerd melanoom deelnemen aan klinische studies, dient zeker ook informatie voor deze helft te worden verzameld. De keuze van beste ondersteunende zorg als vergelijkende behandeling zal waarschijnlijk gepaard gaan met grote selectiebias. Dit omdat met name die patiënten BSC zullen krijgen, die door comorbiditeiten niet voor ipilimumab of andere potentiële behandelingen in aanmerking komen. Gezien positieve resultaten is het waarschijnlijk dat op t=4 jaar de standaard of gebruikelijke behandeling in de tweede lijn uit (combinatie)therapieën bestaat in plaats van uit BSC.
- CFH vindt het van belang dat de aanvrager voldoende utiliteiten verzamelt voor de Nederlandse situatie.
- De CFH is verder van oordeel dat de aanvrager in het uiteindelijke dossier op t=4 goed moet onderbouwen waarom productiekosten niet worden meegenomen.
- Het t=0 model behoeft enige aanpassing voordat de incrementele kosteneffectiviteit in de dagelijkse praktijk kan worden bepaald.



## 6. Uitvoerbaarheid

Het model is toepasbaar voor de Nederlandse situatie. De uitvoerbaarheid van het uitkomstenonderzoek hangt samen met de participatie van de behandelcentra.

Conclusie: De uitvoerbaarheid hangt nauw samen met het verloop van de gegevensverzameling. Deze is in de melanoomaudit geborgd. In de eerder genoemde fase IV studie worden patiënten die eerder deelnamen aan een studie geëxcludeerd. Gezien de vele klinische studies bij deze patiëntengroep, vormt deze exclusie een sterke beperking van het aantal potentiële patiënten. Dit benadrukt het belang van de verdere opzet en gegevensverzameling van het melanoomaudit.

## 7. Knelpunten en randvoorwaarden

De door de aanvrager genoemde knelpunten en randvoorwaarden zijn:

1. Deelname van voldoende behandelcentra en de nauwgezetheid van de dataverzameling binnen deze centra.
2. Representativiteit van de centra op gebied van diagnostiek, patiëntkarakteristieken en behandelpatroon.
3. Compleetheit van de verzamelde gegevens.
4. Onderlinge vergelijkbaarheid van patiëntenpopulaties die behandeld worden met ipilimumab en BSC (selectiebias).
5. Voldoende patiënten die niet worden behandeld met ipilimumab: omdat ipilimumab op dit moment de enige tweedelijnsbehandeling is met een bewezen overlevingsvoordeel lijkt het niet ethisch om patiënten alleen BSC te geven.
6. Voldoende patiënten voor statistische analyses.
7. Dynamiek in klinisch handelen door introductie van nieuwe behandelingen, wijzigingen in richtlijnen of financiering van de behandeling.

Conclusie: De CFH onderschrijft deze knelpunten en voegt hieraan toe dat het de vraag is of in de praktijk de geregistreerde dosering zal worden gehandhaafd, mogelijk kan een hogere dosering (10 mg/kg) voor inductie (4x 3-wekelijks) en zelfs onderhoudstherapie (4x 12 wekelijks) worden toegepast.<sup>7,8</sup> Verder is nog niet helder welke 15 ziekenhuizen hebben toegezegd. Mogelijk participeren niet alle ziekenhuizen of wordt ipilimumab ook verstrekt aan perifere ziekenhuizen. Daarnaast bestaat het risico dat patiënten al deelnemen aan andere studies, waardoor ze niet zullen deelnemen aan de audit. Tot slot bestaat onduidelijkheid over het geëxtrapoleerde effect op overleving dat in het model gebruikt wordt.

## 8. Bestaand en lopend onderzoek

De aanvrager geeft aan dat er op dit moment geen ander uitkomstenonderzoek of klinisch onderzoek plaatsvindt voor ipilimumab of andere behandelingen in patiënten met inoperabel of gemetastaseerd melanoom in een gevorderd stadium die al eerder behandeld zijn. Wel lopen er een aantal klinische studies. Dit is onder meer een fase III studie bij eerder behandelde of niet eerder behandelde inoperabele stadium III of stadium IV melanoom. Hieraan zullen 2x 350 patiënten gaan deelnemen welke behandeld worden met of 4x 3 mg/kg ipilimumab Q3W of 4x 10 mg/kg ipilimumab Q3W. Het primaire eindpunt van deze studie is overleving. Een 2e studie met dezelfde naam loopt van 2008-2012 bij patiënten met complete resectie van hoog risico stadium IIIA, IIIB en IIIC melanoom. Hierin wordt 10 mg/kg ipilimumab behandeling vergeleken met placebo.

Conclusie: De CFH vindt de uitwerking van het bestaande en lopende onderzoek voldoende. Verder merkt de CFH op dat naast de studies bij melanoom die in Nederland lopen, in de VS nog studies lopen of van start gaan bij prostaatkanker en longkanker.

## 9. Conclusie

De CFH is van oordeel dat de doelmatigheidsindicatie op t=0 onvoldoende is uitgewerkt. Het uitkomstenonderzoek is voldoende uitgewerkt om op t=4 een uitspraak te kunnen doen over de doelmatigheid en de doeltreffende toepassing.

Wat de doelmatigheidsindicatie betreft is er onzekerheid omtrent de grootte van het effect van ipilimumab, omdat GP100 patiënten minder lang overleefden dan onbehandelde patiënten uit andere studies.<sup>2</sup> Ook enkele andere aannames in het model lijken niet juist. Zo is de geëxtrapolerde overleving te gering in vergelijking tot overlevingsgegevens van de AJCC en de NVI. Op t=4 dienen de overlevingsgegevens van de controle-arm conform de AJCC publicatie en NVI cijfers te worden aangepast. Daarnaast is de gekozen tijdshorizon niet levenslang als deze aanpassing plaats heeft. Verder is het gezien de uitkomsten van de dose-finding studie (CA 184-022) mogelijk dat niet de geregisteerde dosering van 3 mg/kg in de praktijk zal worden toegepast, maar een drie keer zo hoge dosering van 10 mg/kg.<sup>7,8</sup> Hierdoor zullen de IKERs 3x zo hoog worden. Deze hogere dosering en toepassing van herinductie of onderhoudsbehandeling dient in de gevoeligheidsanalyses te worden meegenomen.

Zoals de aanvrager zelf naar voren brengt, zijn de belangrijkste voorwaarden voor het uitkomstenonderzoek: de deelname van voldoende behandelcentra en de onderlinge vergelijkbaarheid van patiëntenpopulaties die behandeld worden met ipilimumab en best ondersteunende zorg (selectiebias). Deze beide voorwaarden zijn inmiddels geborgd doordat in de audit alle behandelingen geregistreerd worden en van elk van deze behandelingen prospectief dezelfde gegevens verzameld worden. Echter, gezien positieve studieresultaten zal de komende jaren waarschijnlijk een verschuiving optreden in het behandelarsenaal voor melanoom. Dit kan effect hebben op de uitkomsten en de standaardbehandeling of gebruikelijke behandeling doen verschuiven.

## 10. Referenties

1. College voor zorgverzekeringen. Richtlijnen voor farmaco-economisch onderzoek, geactualiseerde versie. Diemen, april 2006.
2. Melanoma (stage III or IV) - ipilimumab: Evidence Review Group report 2011 (<http://guidance.nice.org.uk/TA/WaveCRS2/48/Consultation/EvaluationReport/EvidenceReviewGroupReport/pdf/English>).
3. College voor Zorgverzekeringen (CVZ). Leidraad uitkomstenonderzoek 'ten behoeve van de beoordeling doelmatigheid intramurale geneesmiddelen': [in Dutch] [Accessed December 2, 2010]. Available at: [http://www.cvz.nl/binaries/live/CVZ\\_Internet/hst\\_content/nl/documenten/rapporten/2008/rpt0812+leidraad+uitkomstenonderzoek.pdf](http://www.cvz.nl/binaries/live/CVZ_Internet/hst_content/nl/documenten/rapporten/2008/rpt0812+leidraad+uitkomstenonderzoek.pdf).
4. Hodi FS, et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. N. Engl. J Med. 2010; 363:711-723.
5. Balch CM, Gershenwald JE, Soong S-J, et al. Final version of 2009 AJCC Melanoma staging and classification. Journal of Clinical Oncology. 2009; 27:6199-6206.
6. [http://www.iknl.nl/uploaded/docs/Landelijk/Kankerregistratie/nieuws/vroege%20ontdekking%20kanker%20van%20levensbelang\\_nov09\\_NKR.pdf](http://www.iknl.nl/uploaded/docs/Landelijk/Kankerregistratie/nieuws/vroege%20ontdekking%20kanker%20van%20levensbelang_nov09_NKR.pdf)
7. Wolchok J, Neyns B, Linette G, et al. Ipilimumab monotherapy in patients with pretreated advanced melanoma: a randomised, double-blind, multicentre, phase 2, dose-ranging study. Lancet Oncology. 2010; 11:155-164.
8. Robert C. et al. Ipilimumab plus dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma. N Engl. J Med. 2011; 364:2517-25.
9. Schwartztruber DJ, Lawson DH, Richards JM, gp100 peptide vaccine and interleukin-2 in patients with advanced melanoma. N Engl J Med. 2011 Jun 2;364(22):2119-27.
10. Heikal Y, Kester M, Savage S. Vemurafenib (PLX4032): An Orally Available Inhibitor of Mutated BRAF for the Treatment of Metastatic Melanoma. Ann Pharmacother. 2011 Nov;45(11):1399-405. Epub 2011 Oct 25.

## Passages uit de notulen van CFH-vergaderingen

---

Product: ipilimumab (Yervoy®)

Aanvraag: T=0

Besproken op: 23-01-2012 en 28-11-2011

### 23-01-2012

#### Agendapunt 7

*ipilimumab (Yervoy®;t=0) CFH 179/2011070563*

##### Inleiding

Het betreft de tweede bespreking van ipilimumab voor eerder behandeld (inoperabel of gemetastaseerd) melanoom in een gevorderd stadium. Er zijn reacties ontvangen van belanghebbende partijen en de rapporten zijn aangepast.

##### Discussie

*FT-rapport, CFH-advies en kostenprognose*

Er zijn geen opmerkingen.

##### *Vraagstelling doelmatigheidstoets*

- Er was onduidelijkheid over de opmerking over afwijken van het maatschappelijk perspectief in de paragraaf over de doelmatige toepassing in de dagelijkse praktijk. Daar wordt bedoeld dat het maatschappelijk perspectief gebruikt moet worden, maar dat eventueel productieverlies buiten beschouwing mag worden gelaten. De patiënten zullen immers gegeven het gevorderde ziekteproces veelal niet meer werken.
- De paragraaf uitvoerbaarheid is slecht leesbaar na het verwijderen van veel tekst en zal daarom worden herzien.
- In de paragraaf conclusie wordt gesproken over “onvoldoende” uitgewerkte vraagstelling, dit moet “voldoende” zijn.

##### *Brieven*

- In het algemeen wordt voorgesteld om in brieven concreet te formuleren en niet een zin zoals in de brief aan de fabrikant “het is prettig dat u gehoor geeft aan dit verzoek” of “hierdoor blijft u een zware overschatting geven”.
- De formulering van therapietrouw ten opzichte van spillagekosten wordt herzien, zodat een meer zakelijke toon wordt gehanteerd.
- In de brief aan het NKI-AVL suggereert CVZ dat zij spreken van een verhoogde toxiciteit, maar dit is niet zo door hen gesteld.
- De medisch oncologen verwachten niet dat zij een hogere dosering dan 3 mg/kg voor gaan schrijven, maar de Commissie betwijfelt dit en is bezorgd over de impact op de kosten die kan ontstaan door het voorschrijven van een hogere dosering. Het ministerie van VWS licht toe dat gewerkt wordt aan oplossingen voor de kostenopdrijvende gevolgen van dergelijke situaties zoals bijvoorbeeld door het maken van prijsafspraken. Het CVZ zal in haar advies aan de NZa meenemen dat expliciet is uitgegaan van een dosering van 3 mg/kg.

##### Besluit

De rapporten en brieven worden aangepast conform de discussie.

De Commissie besluit dat ipilimumab bij de behandeling van eerder behandeld (inoperabel of gemetastaseerd) melanoom in een gevorderd stadium een therapeutische meerwaarde heeft ten opzichte van het gp100-vaccin.

De Commissie besluit dat de doelmatigheid voldoende is onderbouwd.

De Commissie gaat akkoord met de kostenprognose.

### 28-11-2011

#### Agendapunt 5

*ipilimumab (Yervoy®;t=0) CFH 177/2011070563*

##### Inleiding

Het betreft de eerste bespreking van ipilimumab voor eerder behandeld (inoperabel of gemetastaseerd) melanoom in een gevorderd stadium. Dit dossier wordt met spoed behandeld op verzoek van het ministerie van VWS, omdat direct na registratie van

ipilimumab financiële problemen zijn ontstaan voor ziekenhuizen door de hoge kosten van ipilimumab.

#### Discussie

##### *FT-rapport*

Een kleine subgroep van patiënten bereikten een langdurige overleving door de behandeling met ipilimumab en er is behoefte aan onderzoek om te bepalen welke patiënten het meest kunnen profiteren van deze behandeling. De Commissie merkt op dat recent cijfers zijn gepubliceerd door de integrale kankercentra in Nederland over melanoomoverleving. Het CVZ zal deze cijfers waar mogelijk verwerken in de rapporten, zodat de Nederlandse situatie duidelijker wordt. Het percentage patiënten dat na 1 jaar nog in leven is wordt nadrukkelijk gepresenteerd in de gegevens van de fabrikant, maar het primaire eindpunt van de studie is 'overall survival'. De Commissie stelt voor om in het rapport vooral naar dit eindpunt te kijken. Daarnaast wordt voorgesteld om de eindconclusie objectiever te formuleren. In de studie van Hodi 2010 is geen arm opgenomen met 'best investigator's choice' en daarom dient de vergelijkende behandeling in de eindconclusie veranderd te worden van "best investigator's choice" in "gp100-vaccin".

##### *CFH-advies*

In de eerste zin zal achter "patiënten" worden toegevoegd "in goede conditie (ECOG 0 of 1)". Daarnaast zal worden toegevoegd dat er geen bewijs van werkzaamheid is bij oogmelanoom, actieve hersenmetastasen of primair melanoom van het centrale zenuwstelsel. De tweede zin zal worden aangepast, zodat een weging ontstaat tussen de toegenomen mediane overleving en vaak voorkomende ernstige bijwerkingen. De Commissie stelt tenslotte voor om toe te voegen dat er beperkte ervaring is met ipilimumab en dat er geen studies naar de kwaliteit van leven zijn gedaan. Het CVZ zal het aangepaste CFH-advies vóór het uitsturen nog voorleggen aan drie leden van de Commissie (actiepunt 3).

##### *Vraagstelling doelmatigheidstoets*

De Commissie stelt voor om onder "doelmatigheidsindicatie" aan te passen dat het effect van ipilimumab onvoldoende onderbouwd is, omdat in het FT-rapport een therapeutische meerwaarde wordt geconcludeerd. Daarnaast vindt de Commissie de geformuleerde knelpunten te generiek. Het CVZ licht toe dat deze formuleringen direct van de fabrikant komen. De validatie van het model voor Nederland zal aan de fabrikant gevraagd worden. Ten aanzien van het waarschijnlijk optreden van sterke selectiebias, merkt de Commissie op dat het van essentieel belang is dat alle covariaten waarvan invloed op de selectie wordt vermoed, geregistreerd zullen worden zodat correcties achteraf mogelijk zullen zijn.

### Besluit

De Commissie besluit dat ipilimumab bij de behandeling van eerder behandeld (inoperabel of gemetastaseerd) melanoom in een gevorderd stadium een therapeutische meerwaarde heeft ten opzichte van het gp100-vaccin.

De Commissie besluit dat de doelmatigheid onvoldoende is onderbouwd.

De Commissie gaat akkoord met de kostenprognose.

De rapporten worden aangepast conform de discussie en zullen naar de fabrikant, de beroepsgroep Nederlandse Vereniging voor Medische Oncologie (NVMO), de patiëntenvereniging NPCF, stichting melanoom en Zorgverzekeraars Nederland worden gestuurd.