

College voor Zorgverzekeringen

> Retouradres Postbus 320, 1110 AH Diemen

Zorgverzekeraars Nederland
T.a.v. mevrouw drs. A. Prenger
Postbus 520
3700 AM ZEIST

**College voor
zorgverzekeringen**
Pakket

Eekholt 4
1112 XH Diemen
Postbus 320
1110 AH Diemen
www.cvz.nl
info@cvz.nl

T +31 (0)20 797 89 59

Contactpersoon

M. v.d. Graaff
T +31 (0)20 797 88 92

0530.2014021379

Datum 24 februari 2014
Betreft Beoordeling en uitstel van duiding vemurafenib (Zelboraf®)

Onze referentie
0530.2014021379

Geachte mevrouw Prenger,

CVZ heeft de beoordeling van vemurafenib (Zelboraf®) afgerond. Vemurafenib kwam in aanmerking voor beoordeling vanwege de principes van risicogericht pakketbeheer, namelijk een kostenprognose van meer dan € 2,5 miljoen en een claim voor therapeutische meerwaarde. Naar schatting zal in 2015 € 26 miljoen aan vemurafenib worden uitgegeven.

De beoordeling heeft geleid tot de volgende conclusie. Vemurafenib voldoet als "monotherapie voor de behandeling van volwassen patiënten met een inoperabel of gemetastaseerd melanoom dat positief is voor de BRAF V600-mutatie" aan de stand van de wetenschap en praktijk. Daarom is vemurafenib bij deze indicatie een te verzekeren prestatie in het kader van de Zorgverzekeringswet (Zvw). Het CVZ zal het gebruik van vemurafenib de eerste twee jaar monitoren om op die wijze het gepast gebruik van het geneesmiddel te volgen en te bevorderen.

Ter toelichting hierbij het volgende.

Beoordeling stand van de wetenschap en praktijk

Vemurafenib is een geneesmiddel dat deel uitmaakt van een medisch-specialistische behandeling. De vraag is of vemurafenib een te verzekeren prestatie is zoals omschreven in artikel 2.1 en 2.4 Besluit zorgverzekering (Bzv). Specifiek betreft het de vraag of vemurafenib zorg is, zoals medisch-specialisten plegen te bieden en of deze zorg voldoet aan de 'stand van de wetenschap en praktijk'.

Het CVZ heeft zich bij zijn oordeel laten adviseren door zijn Wetenschappelijke adviesraad (WAR). De WAR is tot het oordeel gekomen dat vemurafenib, hoewel breder geregistreerd, alleen bij de behandeling van fitte (ECOG 0/1) volwassen patiënten met een inoperabel of gemetastaseerd BRAF V600-positief melanoom een therapeutische meerwaarde heeft ten opzichte van dacarbazine. Bij ECOG 2 en hoger acht de WAR het bewijs niet geleverd.

Het CVZ neemt het advies van de WAR over en is op basis hiervan tot de conclusie gekomen dat vemurafenib voldoet aan "de stand van de wetenschap en praktijk". In het bijgevoegde farmacotherapeutisch (FT) rapport zijn de overwegingen opgenomen die tot de conclusie van het CVZ leiden.

Kosteneffectiviteit

Vemurafenib past binnen het beleid van de minister om innovatieve geneesmiddelen voorwaardelijk te financieren in het kader van het verzekerde basispakket. Deze voorwaardelijke opname zal gepaard gaan met door de behandelende beroepsgroep uit te voeren onderzoeken gericht op het in kaart brengen van de (relatieve) effectiviteit en kosteneffectiviteit bij gebruik in de dagelijkse praktijk.

College voor
zorgverzekeringen
Pakket

Datum
24 februari 2014

Onze referentie
0530.2014021379

Ook over dit onderdeel heeft de WAR het CVZ geadviseerd:

De WAR is van mening dat de opzet van het uitkomstenonderzoek (zie bijgaand het FE-rapport en een kostenprognose) voldoende is, maar dat de initiële kosteneffectiviteit onvoldoende is onderbouwd door de aanvrager. Belangrijkste argumenten hiervoor zijn:

- De winst in overleving waarmee de aanvrager gaat rekenen is veel groter dan in de registratiestudies.
- De waardering van gezondheidstoestanden is niet consistent behandeld in de plannen van de aanvrager.

Met betrekking tot het uitkomstenonderzoek is de WAR niet gelukkig met de gekozen aanpak. Doordat vemurafenib standaardbehandeling is geworden bij patiënten met BRAF 600 mutaties, zullen weinig patiënten in de dagelijkse praktijk een ander middel gebruiken. De WAR heeft suggesties gedaan om dit probleem gedeeltelijk op te lossen.

De WAR is van oordeel dat (gegeven vier jaar gegevensverzameling) de farmaco-economische evaluatie onvoldoende is uitgewerkt om op T=4 een uitspraak te kunnen doen over de doelmatigheid en de doeltreffende toepassing. Een belangrijke reden hiervoor is dat het uitkomstenonderzoek de parameters met de grootste invloed op de ICER, de prijs en het effect op overleving, niet mee neemt. Een andere reden is dat in het model de effectiviteit sterk overschat is.

Gepast gebruik

Het CVZ volgt de WAR in haar mening dat de kans klein is dat het voorgestelde uitkomstenonderzoek de gewenste data zal opleveren. Voor CVZ is een dergelijk advies meestal aanleiding voor een negatief advies. CVZ acht het aangewezen om de volgende overwegingen mee te nemen.

Om te beginnen is een indicatiebrede melanoomregistry van start gegaan. Ten tweede heeft de beroepsgroep aangeboden om over twee jaar een tussenevaluatie in te dienen bij het CVZ.

Het CVZ is van oordeel dat op basis van dit lopende onderzoek voldoende gegevens over het dagelijkse gebruik van vemurafenib worden verzameld. Om die reden is het CVZ van mening dat er na 4 jaar voldoende mogelijkheden zijn om het gepast gebruik en de kosteneffectiviteit van vemurafenib betrouwbaar te kunnen vast stellen. Het CVZ verzoekt partijen om na 2 jaar een tussenevaluatie in te dienen.

CVZ zal deze vooral toetsen op de volgende punten:

- Progressievrije overleving van patiënten behandeld met vemurafenib
- De kwaliteit van leven van de behandelde patiënten
- De overeenkomst van de oorspronkelijke schatting van het aantal patiënten met het feitelijk behandelde aantal
- De kostenontwikkeling ten opzichte van de oorspronkelijke raming
- De wijze van toepassen van start/stop criteria

- Aantallen patiënten met ECOG 0/1 (waarvoor het product meerwaarde heeft gekregen van de WAR) en patiënten met ECO G2 en hoger (waarvoor het product geen meerwaarde heeft gekregen van de WAR)
- De dosering en doseringsfrequentie.

College voor
zorgverzekeringen
Pakket

Op basis van de benodigde informatie zal CVZ een herbeoordeling doen. Bij deze beoordeling zal opnieuw de kosteneffectiviteit en doelmatige toepassing van vemurafenib worden geëvalueerd.

Datum
24 februari 2014

Onze referentie
0530.2014021379

Tot slot

Medisch-specialistische zorg is in de polissen van zorgverzekeraars open omschreven. Door het CVZ uitgebrachte standpunten zijn expliciete uitspraken over de inhoud van het basispakket. Bij het ontbreken of opschorten van een dergelijk standpunt geldt dat het product moet worden beschouwd als te verzekeren zorg mits toegepast in de geregistreerde indicatie(s).

De NZa stelt de prestatiebeschrijvingen voor medisch-specialistische zorg en dure geneesmiddelen vast en heeft vemurafenib geplaatst op de 'stofnamen en indicatielijst add-on geneesmiddelen' (add-on lijst) van de beleidsregel 'Prestaties en tarieven medisch-specialistische zorg'. Op deze wijze is behalve de hierboven geconcludeerde verzekeraarbaarheid, ook de declareerbaarheid van het product gewaarborgd.

Hoogachtend,

dr. A. Boer
Lid Raad van Bestuur

Cc.:

Nefarma (t.a.v. de heer dr. J. Oltvoort)
NVZ (t.a.v. de heer drs. H. Kemna)
NFU (t.a.v. mevrouw drs. R. Noest-Poll)
NZa (t.a.v. mevrouw drs. M.A. Overgaag-van Hemert)
NVZA (t.a.v. de heer drs. G.B. Drese)
NPCF (t.a.v. mevrouw drs. W. Wind)
VWS (t.a.v. de heer dr. H. Hurts)
NKR (t.a.v. de heer prof. dr. ir. J.J.M. van der Hoeven)
Roche (t.a.v. de heer R. de Vries)

Farmacotherapeutisch rapport vemurafenib (Zelboraf®) bij de indicatie 'inoperabel of gemetastaseerd BRAF V600-positief melanoom'

Geneesmiddel. Vemurafenib. Tablet, 240 mg.

Geregistreerde indicatie. "Als monotherapie voor de behandeling van volwassen patiënten met een inoperabel of gemetastaseerd melanoom dat positief is voor de BRAF V600-mutatie."

Dosering. 960 mg; tweemaal daags

Werkingsmechanisme. Proteïnekinaseremmer. Remt het v-raf muissarcoom oncogen homolog B1 (BRAF) serine-threoninekinase. Vemurafenib onderbreekt de vorming van geactiveerde BRAF-eiwitten die celproliferatie kunnen veroorzaken in afwezigheid van groeifactoren; deze eiwitten worden gevormd bij mutaties in het BRAF-gen waarbij substitutie van valine naar een andere aminozuur plaatsvindt op codonpositie 600.

Bijzonderheden. Alvorens vemurafenib te gebruiken, moeten patiënten een bevestiging hebben dat de tumor positief is voor de BRAF V600-mutatie, door middel van een gevalideerde test.

In de klinische studies werd de cobas 4800 BRAF V600-mutatie test gebruikt. Deze test heeft CE-markering en werd vooral ontworpen voor de detectie van de V600E mutatie. De test kan echter ook de minder vaak voorkomende BRAF V600D en V600K mutaties detecteren. De sensitiviteit voor detectie van deze mutaties is lager dan die voor de V600E mutatie.

Samenvatting therapeutische waarde

Gunstige effecten. In één fase III studie met patiënten in goede klinische conditie met een inoperabel stadium IIIc en IV BRAF V600-positief melanoom (vooral de V600E mutatie) resulteerde de behandeling met vemurafenib t.o.v. dacarbazine in een verlenging van de mediane overlevingsduur. Op basis van een post-hoc analyse lijkt de overlevingswinst beperkt, namelijk 3,6 maanden. Gezien de korte follow-up duur van de studies zijn de gunstige effecten van vemurafenib op lange termijn nog onbekend.

Ongunstige effecten. De meest voorkomende bijwerkingen van vemurafenib zijn gewrichtspijn, huiduitslag, alopecia, vermoeidheid, misselijkheid en lichtgevoeligheidsreacties. Bij circa 20% van de met vemurafenib behandelde patiënten was er ontwikkeling van cutane tumoren (plaveiselcarcinomen, keratoacanthomen en goedaardige huidlaesies (bv. keratose)) waarvoor een behandeling met lokale excisie nodig was. Over het algemeen zijn de bijwerkingen mild tot matig en hanteerbaar. Van de met vemurafenib behandelde patiënten stopte 6% met de behandeling vanwege ongunstige effecten. De ongunstige effecten van vemurafenib op lange termijn zijn onbekend.

Ervaring. De ervaring met vemurafenib is beperkt en die met dacarbazine is ruim.

Toepasbaarheid. Patiënten met een BRAF V600-negatief melanoom dienen niet behandeld te worden met vemurafenib. Vemurafenib is minder breed toepasbaar dan dacarbazine.

Gebruiksgemak. De aanbevolen dosering van vemurafenib is 960 mg (4 tabletten van 240 mg) tweemaal daags. De eerste dosis dient 's ochtends ingenomen te worden en de tweede dosis ongeveer 12 uur later. Elke dosis moet altijd op dezelfde manier worden ingenomen, d.w.z. met of zonder een maaltijd. De behandeling dient te worden voortgezet tot progressie van de ziekte of het optreden van onacceptabele toxiciteit.

Eindconclusie therapeutische waarde.

Bij de behandeling van fitte (ECOG 0/1) volwassen patiënten met een inoperabel of gemetastaseerd BRAF V600-positief melanoom heeft vemurafenib een therapeutische meerwaarde ten opzichte van dacarbazine.

1. Aandoening

Ontstaanswijze.

Het melanoom is een vorm van kanker die uitgaat van de pigmentcellen (melanocyten) en heeft een sterke neiging tot metastaseren.¹ Ongeveer 95% van de tumoren ontstaan in de huid en circa 5% op andere plaatsen (o.a. gastro-intestinaal, oog).²

Melanomen kunnen ontstaan door mutaties in het V-raf muissarcoom oncogen homolog B1(BRAF) gen. Sommige van deze mutaties leiden tot de vorming van constitutief geactiveerde BRAF eiwitten die celproliferatie kunnen veroorzaken in de afwezigheid van groeifactoren die in normale gevallen nodig zijn voor proliferatie.³

Risicofactoren voor het ontstaan van een melanoom zijn: een bleke zongevoelige huid, zonverbranding op kinderleeftijd en familiair voorkomen van melanomen.¹

Symptomen.

Veranderingen in de huid die kunnen wijzen op een (beginnend) melanoom ontstaan vaak in reeds aanwezige moedervlekken. Deze veranderingen kunnen zijn: kleurveranderingen (donker, lichter of onregelmatige kleurverandering), asymmetrische vormveranderingen, toename omvang, grillige begrenzingen, jeuk, pijn of gemakkelijk bloeden.⁴ 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.

Prevalentie/incidentie.

In Nederland waren er op 1 januari 2011 ~30.000 inwoners met een melanoom (10-jaarprevalentie).⁵ In 2010 waren er 4.665 nieuwe patiënten (incidentie) en dit was een toename van 6,6% ten opzichte van 2009.⁵ De mediane leeftijd waarop een patiënt gediagnosticeerd wordt, is 59 jaar.⁶

De diagnose melanoom is onderverdeeld in stadia I tot en met IV. Stadium I en II zijn regionale, niet gemetastaseerde melanomen, stadium III omvat melanomen met regionale metastasen en stadium IV is gedefinieerd als melanomen met metastasen op afstand. Bij 91% van de patiënten zijn regionale, niet gemetastaseerde melanomen (stadium I en II) ten tijde van de diagnose aanwezig, bij 5% melanomen met regionale metastasen (stadium III) en 4% melanomen met metastasen op afstand (stadium IV).⁷ Het percentage patiënten met vergevorderde/niet-operabele melanoom (stadium IIIC) is onbekend. Verder ontwikkelen zich bij 15 tot 20% van de patiënten met initiële diagnose melanoom stadium I en II (regionale) metastasen (stadium III en V).

Bij ongeveer 50% van de patiënten met een inoperabel of gemetastaseerd melanoom wordt een BRAF mutatie op codonpositie 600 gevonden.⁶

Ernst.

De ernst van de ziekte is afhankelijk van het stadium. Patiënten met primaire tumor die 1 mm dik is of minder (stadium T1) hebben een goede prognose en een overlevingskans van 90% of hoger.⁶ Echter, bij patiënten met gemetastaseerd melanoom is de overlevingskans veel lager. De 1-jaarsoverlevingskans bij patiënten met "verafgelegene" metastase in de huid, subcutane weefsel of lymfeklieren (stadium M1a) is 62%, bij patiënten met metastase in de longen (stadium M1b) 53% en bij patiënten met viscerale metastase (excl. long) of metastase met verhoogd serum LDH (stadium M1c) 33%.⁸ De 5-jaarsoverlevingskans bij patiënten met een gemetastaseerd melanoom ligt tussen de 10 en 28%.⁸

Behandeling.

De richtlijn melanoom 2005 geeft de volgende aanbeveling: de behandeling met locoregionale ziekte (stadium I-III) is bij voorkeur chirurgisch. Volgens de concept richtlijn melanoom 2012 komen patiënten met inoperabel melanoom in aanmerking voor radiotherapie, indien een operatie niet mogelijk is.⁹

Bij patiënten met een gemetastaseerd melanoom is het chemotherapeutikum dacarbazine het meest gebruikte middel.⁹ Dacarbazine had tot nu toe de voorkeur boven andere geneesmiddelen, omdat dit de meest eenvoudige en een minder belastende therapie betrof. Behandeling met dacarbazine geeft een responspercentage van circa 10%, met een mediane overleving van 6 tot 8 maanden na de start van de behandeling.¹⁰ De invloed van behandeling met dacarbazine op de overleving is onbekend, omdat er geen onderzoeken gepubliceerd zijn waarin de behandeling met dacarbazine is vergeleken met beste ondersteunende zorg.⁹

De conceptrichtlijn melanoom 2012 beveelt aan om bij patiënten met een op een afstand uitgezaaid (gemetastaseerd) melanoom (stadium IV) met een BRAF V600E mutatie behandeling met BRAF remmer te overwegen. Bij patiënten met een melanoom zonder BRAF V600E mutatie die niet in aanmerking

komen voor een behandeling in studieverband is dacarbazine het beste alternatief. Na het falen op een eerstelijnsbehandeling dient de toepassing van ipilimumab te worden overwogen.⁹

2. Beoordelingsmethode

2a Keuze vergelijkende behandeling.

Vemurafenib is geïndiceerd als monotherapie voor de behandeling van volwassen patiënten met een inoperabel of gemetastaseerd BRAF V600-positief melanoom. Voor de plaatsbepaling van vemurafenib wordt uitgegaan van de behandeling, die volgens de Nederlandse richtlijn worden gezien als eerstekeusbehandeling. In de Nederlandse richtlijnen staat dat dacarbazine de huidige eerstelijnsbehandeling is in Nederland bij patiënten met inoperabel of gemetastaseerd melanoom.^{1,9}

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 22 mei 2012. De volgende zoektermen werden gebruikt: vemurafenib, melanoma.

Er werden geen relevante trials gevonden die niet in het dossier aanwezig waren.

Tabellen 1 en 2 geven weer welke van de gevonden studies en andere bronnen zijn gebruikt.

Tabel 1. Klinische studies die zijn betrokken in de beoordeling

1 ^o auteur en jaar van publicatie [ref]	onderzoeks-opzet (level of evidence)	patiënten		interventie en controle	duur	belangrijkste uitkomst-maten	stat. analyse (ITT/PP)	Kans op bias
		aan-tal	kenmerken					
Chapman, 2011 ¹¹ EPAR, 2011 ⁶	Gerandomiseerd, open-label, fase 3 klinisch onderzoek (B) <i>BRIM3</i>	675	Gemetastaseerd of inoperabel melanoom stadium IIIC of IV, ≥ 18 jr, ECOG 0 of 1, BRAF V600-mutatie ^a	- vemurafenib (960 mg, tweemaal daags) - dacarbazine (1000 mg/m ² elke drie weken)	mediaan = 3,8 mnd ^b	- Overleving (OS), - Progressie-vrije overleving (PFS) ^c	ITT	- geen blinding
Sosman, 2012 ¹²	Open-label, fase 2 klinisch onderzoek (C)	132	Eerder behandeld ^d gemetastaseerd melanoom stadium IV, ≥ 18 jr, ECOG 0 of 1, BRAF V600-mutatie	- vemurafenib (960 mg, tweemaal daags)	mediaan = 12,9 mnd (range = 0,6 tot 20,1)	- "Best objective response rate" (BORR)	ITT	- geen placebo arm

^a 10 patiënten hadden een V600K mutatie

^b Gegevens interim-analyse. De vermelde mediane duur van de behandeling is alleen vermeld voor de met vemurafenib behandelde patiënten

^c Tijdens de studie is de primaire uitkomstmaat van OS ($\alpha = 0,05$) veranderd naar OS ($\alpha = 0,045$) en PFS ($\alpha = 0,005$)

^d 51% Van de patiënten had één behandeling voor de start van de studie gekregen; 27% twee verschillende behandelingen; 22% drie of meer verschillende behandelingen

Tabel 2. Andere bronnen die zijn gebruikt in de beoordeling

titel [ref]	uitgevende instantie
Assessment report for Zelboraf®, 2012 ⁵	EMA, Londen
Richtlijn melanoom van de huid, 2005 ¹	Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO, Utrecht
Concept richtlijn melanoom 2012 ⁹	Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO

3. Therapeutische waarde

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

3a Gunstige effecten.

Uitkomstmaten.

De belangrijkste uitkomstmaat is de algehele overlevingsduur (OS), gevolgd door de progressievrije overlevingsduur (PFS) waarbij ziekteprogressie wordt gedocumenteerd volgens de RECIST criteria (opgesteld door de Response Evaluation Criteria in Solid Tumors Group).

Een minder belangrijke uitkomstmaat is de tumorrespons ("best objective response rate" (BORR)). Deze maat is de som van complete en partiële respons volgens de RECIST criteria.

Evidentie.

Opzet: In een open-label, multicenter, gerandomiseerde fase III studie (*BRIM3*) werd de effectiviteit van vemurafenib vergeleken met dacarbazine bij patiënten met een inoperabel stadium IIIC en IV BRAF V600-positief melanoom (vooral de V600E mutatie). De aanwezigheid van een BRAF V600-mutatie werd getest met de cobas 4800 BRAF V600-mutatie test.

De aanvankelijke primaire uitkomstmaat van de studie was overleving. In oktober 2010 echter werd het studieprotocol aangepast na overleg met de FDA. De primaire uitkomstmaten werden toen overleving ($\alpha=0,045$) en progressievrije overleving ($\alpha=0,005$).

Ook werd bepaald dat de finale analyse plaats zou vinden nadat 196 patiënten overleden waren en de interim-analyse na het overlijden van 50% van het geprojecteerde aantal overleden patiënten (Pocock grens, $P \leq 0,0247$ bij de primaire analyse en $P \leq 0,028$ bij de interim-analyse).

Omdat de onderzoekers verwachtten dat het aantal patiënten met progressie voldoende zou zijn ten tijde van de interim-analyse, werd besloten dat de finale analyse van de PFS zou plaatsvinden tijdens de interim-analyse.

De studie had bij 680 geïncludeerde patiënten een power van 80% om een hazard ratio (HR) van 0,65 voor overleving vast te stellen ($P \leq 0,045$) en een power van 90% om een HR van 0,55 vast te stellen ($P \leq 0,005$).

Resultaten: In totaal werden 2107 patiënten gescreend uit 12 landen. De meest voorkomende reden van uitval was een negatieve test voor de V600-mutatie. 675 Patiënten met een BRAF V600-positief melanoom werden 1:1 gerandomiseerd voor behandeling met vemurafenib (2 maal daags 960 mg) of dacarbazine (1000 mg/m² iv eenmaal per 3 weken). Patiënten werden gestratificeerd voor stadium (IIIC, M1a, M1b of M1c), performancestatus (ECOG 0-1), regio en wel of geen verhoogd LDH. Bij aanvang had 68% van de geïncludeerde patiënten ECOG performance status 0, was de mediane leeftijd ~54 jaar, kwam 60% uit West-Europa, had 58% verhoogd LDH en had 5% stadium IIIC, 11% stadium M1a, 19% stadium M1b en 65% stadium M1c. De uitgangswaarden lijken goed verdeeld over de studie-armen. In de interim-analyse werden data tot 30 december 2010 meegenomen. De mediane behandelduur was op dat moment 3,8 maanden in de vemurafenib-arm en 2,3 maanden in de dacarbazine-arm.¹¹ In totaal waren 118 patiënten overleden. Gezien de korte follow-up werd besloten alleen patiënten te includeren in de interim-analyse als ze minimaal 2 weken (overleving), 9 weken (PFS) of 14 weken (respons) waren behandeld. In de interim-analyse werden 672 patiënten geëvalueerd voor overleving, 549 patiënten voor PFS en 439 patiënten voor respons. De resultaten van de interim-analyse waren dat vemurafenib t.o.v. dacarbazine resulteerde in een HR van 0,37 voor overlijden ($P \leq 0,001$) en een HR van 0,26 voor progressie ($P \leq 0,001$) (tabel 3).

Op basis van deze resultaten werd besloten het studieprotocol weer aan te passen waardoor patiënten in de dacarbazine-arm, indien gewenst, mochten switchen naar vemurafenib (cross-over). De eerste post-hoc analyse werd uitgevoerd met data tot 31 maart 2011.⁶ Op het moment van de analyse waren 200 patiënten overleden en was 15% van de met dacarbazine behandelde patiënten geswitched naar vemurafenib. De analyse liet een statistisch significant verschil zien in overlevingsduur (tabel 3). De tweede post-hoc analyse werd uitgevoerd met data tot 3 oktober 2011. Op het moment van de analyse waren 334 patiënten overleden, 47% van de patiënten in de vemurafenib-arm en 52% van de patiënten in de dacarbazine-arm. Bij 24% van de patiënten behandeld met dacarbazine had cross-over naar vemurafenib plaatsgevonden. De post-hoc analyse liet een mediane overlevingswinst van 3,6 maanden zien (HR=0,62; $P \leq 0,001$) (tabel 3).

Tabel 3. Gunstige effecten van vemurafenib en dacarbazine, bij patiënten met inoperabel of gemetastaseerd BRAF V600-postieve melanoom^{6,11}

	vemurafenib (n = 337)	dacarbazine (n = 338)	hazard ratio of verschil (95% BI)
<i>primaire uitkomstmaten</i>			
Interim-analyse: mediane overleving in maanden (95% BI) ^a	niet gehaald	niet gehaald	0,37 (0,26-0,55)
2 ^{de} post-hoc analyse: mediane overleving (met censoring op datum cross-over) in maanden (95% BI) ^b	13,2 (12,0-15,0)	9,6 (7,9-11,8)	0,62 (0,49- 0,77)
1 ^{ste} post-hoc analyse: mediane overleving (met censoring op datum cross-over) in maanden (95% BI) ^c	geen data	geen data	0,44 (0,33-0,59)
Interim-analyse: mediane progressievrije overleving in maanden (95% BI) ^a	5,32 (4,86-6,57)	1,61 (1,58-1,74)	0,26 (0,20-0,33)
<i>overige uitkomstmaten</i>			
Interim-analyse: best overall respons rate (BORR) (95% BI) ^a	48,4% (41,6-55,2)	5,5% (2,8-9,3)	42,95% (35,4-50,5%)
Mediane responsduur in maanden (range)	5,49 (3,98-5,72) ^d	niet gehaald (4,60-niet gehaald) ^e	geen gegevens
Mediane duur tot respons in maanden (range)	1,6 ^d	2,7 ^e	geen gegevens

BI = betrouwbaarheidsinterval

^a Interim-analyse: cut-off datum = 30 december 2010. Op die datum was 0% van de patiënten in de dacarbazine-arm geswitched naar vemurafenib.

^b Tweede post-hoc analyse: cut-off datum = 3 oktober 2011. Op die datum was 24% van de patiënten (n=81) in de dacarbazine-arm geswitched naar vemurafenib.

^c Eerste post-hoc analyse: cut-off datum = 31 maart 2011. Op die datum was 15% van de patiënten (n=50) in de dacarbazine-arm geswitched naar vemurafenib.

^d Resultaten gebaseerd op 106 patiënten met respons

^e Resultaten gebaseerd op 12 patiënten met respons

Opzet: In een eenarmige, multicenter, fase II studie werd de effectiviteit van vemurafenib bepaald bij patiënten met eerder behandelde, stadium IV BRAF V600-positief melanoom. De aanwezigheid van een BRAF V600-mutatie werd getest met de cobas 4800 BRAF V600-mutatie test. De primaire uitkomstmaat van de studie was BORR.

Resultaten: In totaal werden 344 patiënten gescreend uit 2 landen. Van de 328 individuen die getest werden, hadden 184 patiënten (56%) een V600-mutatie. 132 Patiënten (ECOG 0-1) werden geïncludeerd in de studie. Bij aanvang had 46% van de geïncludeerde patiënten ECOG performance status 0, was de mediane leeftijd ~52 jaar, had 49% verhoogd LDH en had 25% stadium M1a, 14% stadium M1b, 61% stadium M1c.

Na een mediane follow-up van 12,9 maanden was de BORR 53% (tabel 4). Dit kwam overeen met de data van de fase III studie (tabel 3). De mediane duur van de respons was 6,7 maanden.

Tabel 4. Gunstige effecten van vemurafenib in fase II onderzoek bij patiënten met eerder behandeld gemetastaseerd BRAF V600-positief melanoom, bij een mediane follow-up van 12,9 maanden¹²

	vemurafenib (n = 132)
<i>primaire uitkomstmaat</i>	
Beste overall responspercentage (BORR) (95% BI)	53% (44-62%)
complete	6%
partieel	47%
ziekte stabiel	29%
<i>secundaire uitkomstmaten</i>	
Mediane responsduur in maanden (range)	6,7 (5,6-8,6)
Mediane progressievrije overleving in maanden (95% BI)	6,8 (5,6-8,1)
Mediane overleving in maanden (95% BI)	15,9 (11,6-18,3) ^a

^a 32 Patiënten (24%) werden tijdens de follow-up behandeld met ipilimumab. In een post-hoc analyse werden deze patiënten geëxcludeerd. Mediane overleving in deze post-hoc analyse was 15,9 maanden (8,0-niet gehaald)

Discussie.

De verwachte PFS in de *BRIM3* studie in de dacarbazine-arm was 2,5 maanden,¹¹ Dit was hoger dan de geobserveerde PFS van 1,6 maanden. Ook lijkt responsepercentage in de dacarbazine-arm laag.^{10,11} Hierdoor kunnen de resultaten van de *BRIM3* studie gebiased zijn in het voordeel van vemurafenib. Een mogelijke verklaring voor de lage respons in de dacarbazine-arm is dat V600-positieve melanomen aggresiever zijn en minder gevoelig voor chemotherapie.¹³ Een andere verklaring kan zijn dat in de dacarbazine-arm minder patiënten behandeld werden. In totaal trokken 20 patiënten in de dacarbazine-

arm na de randomisatie hun informed consent in.⁶ Daarbij weigerden 17 patiënten de behandeling met dacarbazine. Het is onbekend of dit heeft geresulteerd in een onbalans in de verdeling van de uitgangswaarden van de studie-armen.

Op basis van data van een interim-analyse kan geconcludeerd worden dat in de eerste lijn vemurafenib t.o.v. dacarbazine het risico op overlijden is verlaagd bij fitte patiënten met een stadium IIIC en IV carcinoom met een BRAF-V600E mutatie. Data van de post-hoc analyses en fase II studie ondersteunen de resultaten van de interim-analyse. Op basis van een post-hoc analyse lijkt de overlevingswinst met vemurafenib beperkt, namelijk 3,6 maanden. Echter, dit resultaat kan gebiased zijn in het nadeel van vemurafenib doordat in de dacarbazine-arm patiënten mochten switchen van de behandeling met dacarbazine naar vemurafenib. Gezien de korte follow-up duur zijn de gunstige effecten van vemurafenib op lange termijn nog onbekend.

In de fase III studie van Hodi et al. is de effectiviteit van ipilimumab geëvalueerd bij patiënten met eerder behandelde niet-operabel HLA-A*0201 positief melanoom.¹⁴ De effectiviteit van vemurafenib bij patiënten met eerder behandelde niet-operabel V600-positief melanoom is bestudeerd in de fase II studie van Sosman et al.¹² De effectiviteit van vemurafenib als tweedelijnsbehandeling kan niet vergeleken worden met ipilimumab vanwege het ontbreken van een placebo-arm in de fase II studie en het verschil in patiëntkarakteristieken tussen de twee studies. In de fase III studie met ipilimumab had bijvoorbeeld 71% van de patiënten stadium M1c¹⁴, terwijl in de fase II studie met vemurafenib 61% van de patiënten stadium M1c had.¹²

Extrapolatie.

Van de patiënten met een positieve test had in werkelijkheid 96% een V600-mutatie.⁶ De sensitiviteit van de test is hiermee goed. Echter, de test detecteert voornamelijk de vaak voorkomende (~93%) V600E mutatie.¹⁵ Onderzoek heeft aangetoond dat ook de minder vaak voorkomende mutatie V600K (~6%) en V600R (~1%) gedetecteerd kunnen worden, maar met een lagere sensitiviteit.¹⁵ In totaal werd bij 10 patiënten in de vemurafenib-arm van de *BRIM3* studie een V600K mutatie gedetecteerd. Van deze patiënten hadden 4 patiënten (40%) een partiële respons. Dit komt overeen met het percentage bij de gehele studiepopulatie. Verder lijkt de mate van risicoreductie op overlijden niet statistisch te verschillen tussen patiënten met V600E mutatie (HR=0,34 (95% BI: 0,34-0,50⁶)) en V600K mutatie (HR=0,09 (95% BI: 0,02-0,45⁶)). Daarbij hebben preklinische gegevens uit biochemische assays aangetoond dat vemurafenib BRAF-kinases kan remmen bij BRAF V600 non-E mutaties (bv. V600D) en dat bij mutaties op codonpositie 600 constitutief geactiveerde BRAF eiwitten worden gevormd. De resultaten van de *BRIM3* studie kunnen daarom geëxtrapoleerd worden naar alle patiënten met een BRAF V600-positief melanoom.

Alle patiënten in de *BRIM3* studie en fase II studie hadden een verwachte overleving van minimaal 3 maanden en ECOG performance status 0 of 1. Er zijn geen data beschikbaar voor patiënten met ECOG performance status 2 of 3. Het is onbekend waarom de EMA heeft besloten de geregistreerde indicatie breder te maken dan de onderzoekspopulatie. Theoretisch is het mogelijk dat vemurafenib minder effectief is bij patiënten met ECOG performance status 2 of 3 dan bij patiënten met ECOG performance status 0 of 1. De resultaten van de *BRIM3* studie kunnen daarom niet geëxtrapoleerd worden naar minder fitte patiënten (ECOG 2/3) met een inoperabel stadium IIIC en IV BRAF V600-positief melanoom.

Conclusie.

In één fase III studie met patiënten in goede klinische conditie met een inoperabel stadium IIIC en IV BRAF V600-positief melanoom (vooral de V600E mutatie) resulteerde de behandeling met vemurafenib t.o.v. dacarbazine in een verlenging van de mediane overlevingsduur. Op basis van een post-hoc analyse lijkt de overlevingswinst beperkt, namelijk 3,6 maanden. Gezien de korte follow-up duur van de studies zijn de gunstige effecten van vemurafenib op lange termijn nog onbekend.

3b Ongunstige effecten.

Evidentie.

Het percentage van patiënten met één of meer bijwerkingen die gerelateerd waren aan de behandeling was hoger bij patiënten die behandeld werden met vemurafenib dan met dacarbazine, namelijk 94% vs. 69%.⁶ De meest voorkomende bijwerkingen (>30%) van vemurafenib zijn gewrichtspijn, huiduitslag, alopecia, vermoeidheid, misselijkheid en lichtgevoeligheidsreacties (tabel 5). De meeste bijwerkingen werden geclassificeerd als mild tot matig. Bij ~20% van de met vemurafenib behandelde patiënten was er ontwikkeling van cutane tumoren (plaveiselcelcarcinomen, keratoacanthomen en goedaardige huidlaesies (bv. keratose)) waarvoor een (eenvoudige) behandeling met lokale excisie nodig was.⁶

Het percentage van patiënten met een ernstige bijwerking (graad 3 of hoger) was hoger bij de met vemurafenib behandelde patiënten dan bij de met dacarbazine behandelde patiënten, namelijk 43% vs. 19%.⁶ De meest voorkomende ernstige bijwerkingen met vemurafenib was papilloom van de huid en huiduitslag. De meest voorkomende ernstige bijwerkingen met dacarbazine was neutropenie (9%).⁶ Verder kan tijdens de behandeling met vemurafenib bij een deel van de patiënten een verschuiving van de leverfunctiewaarden (o.a. gamma glutamyl transpeptidase) en bilirubine waarde van baseline naar graad 3 of 4 optreden. Ernstige overgevoeligheidsreacties en dermatologische reacties, waaronder zeldzame gevallen van anafylaxie en Stevens-Johnsonsyndroom, zijn gemeld bij patiënten die met vemurafenib behandeld werden. Daarnaast kunnen ernstige oogandoeningen, waaronder uveïtis, iritis en occlusie van de vena retina, voorkomen. In de fase II studie werd verder blootstellingafhankelijke verlenging van het QT-interval gezien. De gemiddelde verlenging was 12-15 ms na de eerste behandelmaand. Bij 2 patiënten (1,5%) was de QT-interval > 500 ms. In totaal stopte 6% van de patiënten in de vemurafenib-arm en 4% van de patiënten in de dacarbazine-arm vanwege ongunstige effecten. Verder werd bij 38% van de patiënten in de vemurafenib-arm en 16% patiënten in de dacarbazine-arm een dosisaanpassing of tijdelijke onderbreking van de behandeling nodig.

Tabel 5. Ongunstige effecten van vemurafenib en dacarbazine⁶

	<i>vemurafenib^a</i> (n = 336)		<i>dacarbazine</i> (n = 282)	
	graad 1-5	graad 3-5	graad 1-5	graad 3-5
gewrichtspijn	49%	3%	3%	<1%
huiduitslag	36%	8%	1%	-
alopecia	35%	<1%	2%	-
vermoeidheid	33%	2%	31%	2%
misselijkheid	30%	1%	41%	2%
lichtgevoeligheidsreactie	30%	3%	4%	-
diarree	25%	<1%	12%	<1%
jeuk	22%	1%	1%	-
hoofdpijn	21%	<1%	9%	-
hyperkeratose	20%	1%	-	-
koorts	18%	<1%	9%	<1%
plaveiselcelcarcinoom van de huid	18%	<1	-	-
droge huid	16%	-	1%	-
verminderde eetlust	16%	-	7%	-
braken	15%	1%	24%	1%
perifeer oedeem	15%	<1%	5%	-
smaakstoornis	13%	-	3%	-
pijn in ledematen	13%	<1%	6%	2%
spierpijn	12%	-	1%	-
papilloom van de huid	12%	11%	<1%	<1%
erytheem	11%	-	1%	-
constipatie	10%	-	23%	-

^a Alleen ongunstige effecten die bij ten minste 10% van de behandelde patiënten voorkwamen

Discussie.

De mediane behandelduur was langer in de vemurafenib-arm dan in de dacarbazine-arm, namelijk 3,1 vs. 0,8 maanden. Dit bemoeilijkt de vergelijking tussen de ongunstige effecten van de twee geneesmiddelen.

Patiënten 65 jaar en ouder zijn mogelijk gevoeliger voor de volgende ongunstige effecten van vemurafenib: cutane tumoren, verminderde eetlust en hartaandoeningen.¹⁵

Gezien de korte follow-up duur zijn de ongunstige effecten van vemurafenib op lange termijn nog onbekend.

Conclusie.

De meest voorkomende bijwerkingen van vemurafenib zijn gewrichtspijn, huiduitslag, alopecia, vermoeidheid, misselijkheid en lichtgevoeligheidsreacties. Bij circa 20% van de met vemurafenib behandelde patiënten was er ontwikkeling van cutane tumoren (plaveiselcelcarcinomen, keratoacanthomen en goedaardige huidlaesies (bv. keratose)) waarvoor een behandeling met lokale excisie nodig was. Over het algemeen zijn de bijwerkingen mild tot matig en hanteerbaar. Van de met vemurafenib behandelde patiënten stopte 6% met de behandeling vanwege ongunstige effecten. De ongunstige effecten van vemurafenib op lange termijn zijn onbekend.

3c1 Ervaring.

Tabel 6. Ervaring met vemurafenib en vergeleken behandeling*

	vemurafenib	dacarbazine
<i>beperkt</i> : < 3 jaar op de markt of < 100.000 voorschriften (niet-chronische indicatie)/20.000 patiëntjaren (chronische medicatie)	X (2012)	
<i>voldoende</i> : ≥ 3 jaar op de markt, en > 100.000 voorschriften/20.000 patiëntjaren		
<i>ruim</i> : > 10 jaar op de markt		X (1975)

*Bron: CFH-criteria voor beoordeling therapeutische waarde; www.fk.cvz.nl.

Conclusie. De ervaring met vemurafenib is beperkt en die met dacarbazine is ruim.

3c2 Toepasbaarheid.

Contra-indicaties: Dacarbazine is gecontra-indiceerd bij patiënten met ernstige lever- of nierfunctiestoornissen. Vemurafenib is bij een beperkt aantal patiënten met ernstige lever- of nierfunctiestoornissen onderzocht. Omdat vemurafenib door de lever geklaard wordt, kunnen patiënten met een matig tot ernstige verminderde leverfunctie een toegenomen blootstelling hebben. Nauwlettende controle van leverfunctiewaarden en bilirubinewaarde is daarom geboden bij deze groep patiënten.

Specifieke groepen: De gunstige en ongunstige effecten van vemurafenib zijn niet vastgesteld bij niet-blanke patiënten.

Interacties: Remmers en inductoren van P-glycoproteïne en CYP3A4 kunnen de plasmaconcentratie en/of distributie van vemurafenib veranderen. Aangezien vemurafenib CYP3A4 en CYP1A2 remt, kan bij gelijktijdig gebruik van substraten met een smalle therapeutische breedte van CYP3A4 of CYP1A2 de plasmaconcentratie van het substraat worden verhoogd. Ook kunnen de plasmaconcentraties van de CYP2B6 substraten verhoogd worden indien ze gelijktijdig met vemurafenib worden toegediend. Verder is voorzichtigheid geboden bij de combinatie met geneesmiddelen die het QT-interval verlengen vanwege het mogelijke additieve effect.

Dacarbazine kan de effecten van methoxsaleen versterken als gevolg van fotosensibiliteit.

Waarschuwingen en voorzorgen: Vemurafenib wordt niet aanbevolen bij patiënten met niet-corrigeerbare elektrolytenafwijkingen, met lang QT-syndroom of QTc > 500 ms of bij gebruik van geneesmiddelen waarvan bekend is dat zij het QT-interval kunnen verlengen. Voorafgaand aan de start van de behandeling met vemurafenib dient te worden gecontroleerd: electrocardiogram, elektrolyten (incl. magnesium), aanwezigheid van verdachte huidlaesies en leverfunctie.

Tijdens de behandeling met vemurafenib dient routinematig te worden gecontroleerd: electrocardiogram en elektrolyten (1 maand na start behandeling en na dosisaanpassing; vervolgccontroles bij patiënten met matig tot ernstig verminderde leverfunctie), oogaandoeningen, aanwezigheid van verdachte huidlaesies (maandelijks en indien nodig; tot 6 maanden na staken behandeling) en leverfunctie (maandelijks en indien nodig). Verder moeten alle patiënten worden geadviseerd om blootstelling aan de zon te vermijden tijdens de behandeling met vemurafenib. Gedurende de behandeling dienen patiënten beschermende kleding te dragen en een breedspectrum UVA/UVB zonnebrandcrème en lippenbalsem te gebruiken. Bij patiënten met ernstige overgevoelighedsreacties, ernstige dermatologische reacties of een toename van de QTc waarde van zowel >500 ms als >60 ms verandering van de waarde t.o.v. uitgangswaarde dient de behandeling met vemurafenib gestaakt te worden. Dosisaanpassing of tijdelijke onderbreking van de behandeling met vemurafenib wordt aangeraden bij patiënten: met afwijkende leverfunctiewaarden of bilirubinewaarde, waarbij de QTc tijdens de behandeling hoger is dan 500 ms of met lichtgevoeligheid graad 2 (onverdraaglijk) of hoger.

Overig: Voor de start van de behandeling met vemurafenib moet, door middel van een gevalideerde test, aangetoond worden dat het melanoom positief is voor een BRAF V600-mutatie. De werkzaamheid en veiligheid van vemurafenib is niet overtuigend vastgesteld bij patiënten met tumor die positief zijn voor BRAF V600 non-E mutaties (bv. V600K). Vemurafenib dient niet te worden gebruikt door patiënten met een BRAF V600-negatief melanoom.

Conclusie.

Patiënten met een BRAF V600-negatief melanoom dienen niet behandeld te worden met vemurafenib. Vemurafenib is minder breed toepasbaar dan dacarbazine.

3c3 Gebruiksgemak.

Tabel 7. Gebruiksgemak van vemurafenib en vergeleken behandeling

	<i>vemurafenib</i>	<i>dacarbazine</i>
toedieningswijze	oraal	intraveneus
toedieningsfrequentie	4 tabletten (240 mg); 2 maal daags	850 mg/m ² lich. oppervlak; 1 keer per elke drie weken

Conclusie.

De aanbevolen dosering van vemurafenib is 960 mg (4 tabletten van 240 mg) tweemaal daags. De eerste dosis dient 's ochtends ingenomen te worden en de tweede dosis ongeveer 12 uur later. Elke dosis moet altijd op dezelfde manier worden ingenomen, d.w.z. met of zonder een maaltijd. De behandeling dient te worden voortgezet tot progressie van de ziekte of het optreden van onacceptabele toxiciteit.

3d Eindconclusie therapeutische waarde.

Bij de behandeling van fitte (ECOG 0/1) volwassen patiënten met een inoperabel of gemetastaseerd BRAF V600-positief melanoom heeft vemurafenib een therapeutische meerwaarde ten opzichte van dacarbazine.

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

4a Claim van de fabrikant.

"Vemurafenib is het eerste geneesmiddel wat door remming van de BRAF V600-mutatie de groei van het melanoom beperkt. Behandeling met vemurafenib resulteert in een statistisch significant en klinisch relevante verlenging van de mediane overlevingsduur (13,2 vs. 9,6 maanden) en verlenging van de mediane PFS (5,3 vs. 1,6 maanden) ten opzichte van de huidige standaardtherapie dacarbazine.

Daarnaast is vemurafenib een veilige behandeloptie waarbij de meest voorkomende bijwerkingen huidgerelateerd zijn. Tevens wordt vemurafenib oraal toegepast in tegenstelling tot andere behandelopties voor melanoma die alle uit een infuus bestaan.

Ondanks dat de ervaring met dit geneesmiddel nog beperkt is, worden op dit moment al ruim 200 patiënten in Nederland in studieverband behandeld in de "safety studie".

Het gebruiksgemak ten opzichte van chemotherapie met dacarbazine is beter, omdat het hier om een orale toedieningsvorm gaat waardoor additionele ziekenhuisbezoeken voor toediening niet nodig zijn.

De fabrikant is op basis van deze resultaten van mening dat een behandeling met vemurafenib een therapeutische meerwaarde heeft ten opzichte van de standaardbehandeling."

4b Oordeel CFH en WAR over de claim van de fabrikant.

In de *BRIM3* studie resulteerde behandeling met vemurafenib in een statistisch significante verlenging van de mediane PFS (5,3 vs. 1,6 maanden) ten opzichte van de huidige standaardtherapie dacarbazine.

Echter, de geobserveerde mediane PFS bij de met dacarbazine behandelde patiënten (1,6 maanden) was lager dan verwacht (2,5 maanden¹²). Het werkelijke effect van vemurafenib t.o.v. dacarbazine op de PFS kan dus kleiner zijn dan de resultaten van de *BRIM3* studie suggereren. Data van de interim-analyse gaven aanwijzingen dat vemurafenib t.o.v. dacarbazine het risico op overlijden verminderde. Post-hoc analyses ondersteunen de resultaten van de interim-analyse. Er zijn verder aanwijzingen, op basis van post-hoc analyses, dat vemurafenib resulteert in een overlevingswinst van 3,6 maanden t.o.v. dacarbazine.

Dit resultaat kan gebiased zijn in het nadeel van vemurafenib doordat in de dacarbazine patiënten mochten switchen van de behandeling met dacarbazine naar vemurafenib. Verder zijn over het algemeen de bijwerkingen van vemurafenib hanteerbaar. Hierdoor is de CFH en WAR tot de conclusie gekomen dat bij de behandeling van fitte patiënten (ECOG 0 en 1) met een inoperabel of gemetastaseerd BRAF V600-positief melanoom vemurafenib een therapeutische meerwaarde heeft ten opzichte van dacarbazine. Deze patiëntengroep is echter kleiner dan de door de EMA gedefinieerde indicatie.

O.a. op basis van de resultaten van biochemische assays is besloten dat de resultaten van de *BRIM3* studie geëxtrapoleerd kunnen worden naar patiënten met melanomen die positief zijn voor BRAF V600 non-E mutaties (bv. V600K). De resultaten van de *BRIM3* studie kunnen echter niet geëxtrapoleerd worden naar minder fitte patiënten (ECOG 2/3). Daarom is de CFH en WAR tot de conclusie gekomen dat bij de behandeling van fitte (ECOG 0/1) volwassen patiënten met een inoperabel of gemetastaseerd BRAF V600-positief melanoom vemurafenib een therapeutische meerwaarde heeft ten opzichte van dacarbazine.

5. Literatuur

Zie pagina 12.

Deze tekst is door de Commissie Farmaceutische Hulp (CFH) besproken in haar vergadering van 23 april 2012 en vastgesteld in de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) van 29 juli 2013.

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

Bijlage
Wijzigingen voor Farmacotherapeutisch kompas

FK-advies

Bij de eerstelijnsbehandeling van inoperabel of gemetastaseerd BRAF V600-positief melanoom bij fitte patiënten (ECOG 0/1) is vemurafenib als eerstelijnsbehandeling de eerste keus behandeling. De ongunstige effecten van vemurafenib zijn over het algemeen hanteerbaar.

Literatuur

- ¹ Kwaliteitsinstituut voor de gezondheidszorg CBO. Melanoom van de huid. Utrecht, 2005. Beschikbaar via: www.oncoline.nl.
- ² European Medicines Agency. Assessment report Yervoy® ipilimumab. London, 2011. Beschikbaar via www.ema.europa.eu.
- ³ European Medicines Agency. Zelboraf: EPAR - product information. London, 2012. Beschikbaar via www.ema.europa.eu.
- ⁴ Mayo Clinic. Melanoma symptoms. Geraadpleegd in juni 2012 via www.mayoclinic.com.
- ⁵ Integraal Kankercentrum Nederland. Cijfers over kanker. 2011. Geraadpleegd in juni 2012 via www.cijfersoverkanker.nl.
- ⁶ European Medicines Agency. Assessment report Zelboraf® vemurafenib. London, 2012. Beschikbaar via www.ema.europa.eu.
- ⁷ National cancer institute. Surveillance Epidemiology and End Results. Geraadpleegd in juni 2012 via seer.cancer.gov.
- ⁸ Balch CM, Gershenwald JE, Soong SJ, et al. Final version of 2009 AJCC melanoma staging and classification. J Clin Oncol 2009; 27: 6199-206.
- ⁹ Kwaliteitsinstituut voor de gezondheidszorg CBO. Concept richtlijn melanoom 2012. 2012. Beschikbaar via: www.oncoline.nl.
- ¹⁰ Commissie BOM. Vemurafenib als eerstelijns behandeling van het gemetastaseerd melanoom met een BRAF-V600E-mutatie. Medische oncologie 2012; 2: 23-7.
- ¹¹ Chapman PB, Hauschild A, Robert C, et al.; BRIM-3 Study Group. Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation. N Engl J Med 2011; 364: 2507-16.
- ¹² Sosman JA, Kim KB, Schuchter L, et al. Survival in BRAF V600-mutant advanced melanoma treated with vemurafenib. N Engl J Med 2012; 366: 707-14.
- ¹³ Long GV, Menzies AM, Nagrial AM, et al. Prognostic and clinicopathologic associations of oncogenic BRAF in metastatic melanoma. J Clin Oncol 2011; 29: 1239-46.
- ¹⁴ Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. N Engl J Med 2010; 363: 711-23.
- ¹⁵ European Medicines Agency. 1B-tekst Zelboraf®. London, 2012. Beschikbaar via www.ema.europa.eu.

Initiële kosteneffectiviteit en opzet uitkomstenonderzoek voor vemurafenib (Zelboraf®) bij de indicatie inoperabel of gemetastaseerd melanoom met BRAF V600 mutatie

Samenvatting

De Commissie Geneesmiddelen (WAR) heeft de beoordeling van de initiële kosteneffectiviteit en de opzet van het uitkomstenonderzoek vastgesteld voor het geneesmiddel vemurafenib (Zelboraf®) voor de behandeling van patiënten met de indicatie inoperabel of gemetastaseerd melanoom met BRAF V600 mutatie. Hier volgt een overzicht van de door de aanvrager geleverde gegevens. In de eindconclusie staan de bevindingen van de Commissie Geneesmiddelen.

Vraagstelling doelmatigheid	Wat is de kosteneffectiviteit van vemurafenib t.o.v. dacarbazine de bij patiënten met de indicatie inoperabel of gemetastaseerd melanoom in de klinische praktijk.
Patiëntenpopulatie	Patiënten met een gediagnosticeerde BRAF V600 mutatie en inoperabel stadium IIIc/IV melanoom.
Vergelijkende behandeling	In de economische evaluatie is vemurafenib vergeleken met dacarbazine.
Effectiviteit	De effecten van de behandelingen zijn uitgedrukt in gewonnen levensjaren en voor kwaliteit van leven gecorrigeerde levensjaren. De aanvrager rapporteert een verdisconteerde gezondheidswinst van 0,758* gewonnen levensjaren en 0,538 QALY bij behandeling met vemurafenib ten opzichte van dacarbazine behandeling.
Kosten	In het model zijn alleen directe medische kosten opgenomen. De gemiddelde verdisconteerde kosten per patiënt bij de vemurafenib behandeling bedragen € 96.820. De gemiddelde incrementele verdisconteerde kosten per patiënt bedragen € 56.203 voor de vemurafenib behandeling ten opzichte van de kosten bij behandeling met dacarbazine.
Tijdshorizon	De tijdshorizon is bedraagt 30 jaar.
Incrementele kosteneffectiviteit	Een kosten-utiliteitsanalyse (KUA) waarin de incrementele kosten per QALY worden uitgedrukt en een kosteneffectiviteitsanalyse waarin de incrementele kosten per gewonnen levensjaar worden uitgedrukt.
Model	De aanvrager gebruikt een Markov model bestaande uit drie gezondheidstoestanden, namelijk: progressievrije overleving (PFS), progressieve ziekte (PD), en dood.
Doelmatigheidsindicatie	De aanvrager rapporteert een incrementele kosteneffectiviteitsratio van € 74.177 per LYG en een incrementele kostenutiliteitsratio van € 104.430 per QALY voor vemurafenib ten opzichte van behandeling met dacarbazine.
Uitkomstenonderzoek	Beschrijving van de opzet en de te verzamelen gegevens op basis waarvan de doelmatigheid van vemurafenib kan worden geanalyseerd en op basis waarvan een uitspraak over de doeltreffende toepassing van vemurafenib in de dagelijkse praktijk kan worden gedaan.

* Verdisconteerd was de overlevingswinst 0,758, de niet-verdisconteerde waarde was 0,843.

***Gegevensverzameling
doelmatigheid en
doeltreffende toepassing***

Voor het uitkomstenonderzoek wordt gebruik gemaakt van de "Dutch Melanoma Treatment Audit" (DMTA). Aan dit prospectieve patiëntenregister zullen 14 Nederlandse centra deelnemen waaronder 8 academische ziekenhuizen. De Nederlandse Vereniging voor Medische Oncologie (NVMO) is de initiatiefnemer van dit register, dat per 1 januari 2013 van start zou zijn gegaan. De te verzamelen gegevens zullen bestaan uit patiëntenkenmerken en klinische gegevens. Voor de vergelijkende behandeling zal volgens de aanvrager een minimale dataset worden verzameld. Middels side studies worden de kwaliteit van leven en zorgconsumptie nagegaan.

***Randvoorwaarden en
knelpunten***

De aanvrager benoemt de volgende randvoorwaarden en knelpunten:

- De analyse ten behoeve van de herbeoordeling is afhankelijk van data verkregen uit de DMTA. Het van start gaan van deze registratie (de oorspronkelijke verwachting was 1 januari 2013) en het tempo van de patiënteninclusie is bepalend voor de bruikbaarheid van de dataverzameling.
- Deelname van centra en de kwaliteit van registeren is bepalend voor de kwaliteit van de gegevens.
- Voor de retrospectieve dataverzameling kan het verkrijgen van 'informed consent' een knelpunt zijn voor de opname van deze patiënten in het register.
- De bereidheid van patiënten om de kwaliteit van leven en zorggebruik/kosten vragenlijsten in te vullen.
- Op basis van richtlijnen zou vemurafenib zeer snel de standaardtherapie kunnen worden voor patiënten met een BRAF 600 mutatie. Hierdoor zal er nagenoeg geen prospectieve data met de vergelijkende behandeling dacarbazine (DTIC) kunnen worden verzameld in de Nederlandse dagelijkse praktijk. Een historische vergelijking met DTIC is niet zinvol, omdat er pas sinds de komst van vemurafenib getest wordt op BRAF status.
- Vanwege het gebrek aan randomisatie kan bias bij dit type onderzoek optreden en is het daarom niet geschikt om de klinische effectiviteit te meten in de dagelijkse praktijk. De belangrijkste vorm is 'confounding by indication'. Daarom wil de aanvrager effectiviteitsgegevens uit de RCT gebruiken voor de bepaling van de kosteneffectiviteit.

***Lopend onderzoek en
aanvullende gegevens***

De aanvrager geeft dat er een prospectieve patiëntenregistratie gestart zal worden, die gebruikt kan worden om de bepaling van de doelmatigheid te ondersteunen. Daarnaast kan de pivotal studie gebruikt worden als bron voor het model. Verder vinden er volgens de aanvrager studies plaats waarin vemurafenib de standaardarm is en de experimentele arm vaak een combinatietherapie is. Deze studies kunnen op meer inzicht geven in de doeltreffende toepassing. Daarnaast vinden studies plaats naar de effectiviteit van vemurafenib binnen subpopulaties zoals patiënten met hersenmetastases.

In Nederland lopen de volgende studies:

- RO5185426 (gentherapie) t.o.v. dacarbazine in eerder niet behandelde patiënten met gemetastaseerd melanoom.
- Een studie met vemurafenib in melanoom patiënten met hersenmetastases.
- Een vergelijkende studie tussen vemurafenib monotherapie t.o.v. vemurafenib in combinatie met GDC-073 bij patiënten met een kwaadaardig melanoom.
- Dabrafenib plus trametinib versus vemurafenib monotherapie in niet-resecteerbare of gemetastaseerde BRAF 600E/K cutaan melanoom.

Eindconclusie

De WAR is van mening dat de initiële kosteneffectiviteit vooralsnog

onvoldoende is onderbouwd. Belangrijkste argumenten hiervoor zijn:

- Het is onduidelijk waarom de winst in overleving in de doelmatigheidsindicatie zoveel groter is dan de waarde die in de registratiestudie BRIM3 was gevonden, respectievelijk 10,1 maanden (= 0,843 jaar) ten opzichte van 2,24 maanden. Een grotere winst in overleving betekent ook een grotere waarde voor de winst in QALYs en een kleinere ICER. Dus als de winst in overleving meer zou overeenkomen met de winst in overleving zoals gevonden in de klinische studie, dan zou de ICER veel hoger uitvallen. Dit dient bij een volgende beoordeling te zijn aangepast.
- Het verschil in utiliteiten tussen beide behandelarmen is onvoldoende onderbouwd en komt niet overeen met wat de EPAR rapporteert. Ook is onvoldoende uitgewerkt dat de utiliteiten overeenkomen met de utiliteiten bij Nederlandse melanoom patiënten.

Met betrekking tot het uitkomstenonderzoek zijn er nog de volgende punten van aandacht:

- De WAR onderschrijft het knelpunt dat doordat vemurafenib standaardbehandeling is geworden bij patiënten met BRAF 600 mutaties, slechts een klein deel van deze patiënten met BRAF V600 mutaties andere geneesmiddelen zullen gebruiken dan vemurafenib. De aanvrager zou mogelijk dit knelpunt kunnen ondervangen door patiënten te includeren die vanwege andere redenen niet voor behandeling met vemurafenib in aanmerking komen. Door de achterliggende redenen mee te nemen, is het mogelijk om te corrigeren voor de verschillen.
- Verder dient de aanvrager uitkomsten te verzamelen vanuit het maatschappelijk perspectief.

De WAR is van oordeel dat vier jaar gegevensverzameling de farmaco-economische evaluatie onvoldoende is uitgewerkt om op T=4 een uitspraak te kunnen doen over de doelmatigheid en de doeltreffende toepassing. De redenen hiervoor zijn:

- De 'evidence gap' wordt niet opgelost door dit middel gedurende vier jaar voorwaardelijk te financieren. Het uitkomstenonderzoek neemt namelijk de parameters met de grootste invloed op de ICER, de prijs en het effect op overleving, niet mee.
- Het ligt niet in de lijn van verwachting dat de aanvrager de gevraagde aanpassingen voor de effectiviteit na vier jaar zal aanpassen. Dit omdat deze bij de consultatie ook niet zijn gedaan, terwijl de aanvrager hier wel de gelegenheid voor had. En op basis van wat de aanvrager tot nog toe bij andere indicaties heeft aangeleverd valt te concluderen dat op T=4 het model dezelfde tekortkomingen zal kennen als bij deze aanvraag.
- Doordat de effectiviteit sterk overschat is, is de initiële kosteneffectiviteit onvoldoende onderbouwd. Bij een realistische schatting zal de ICER waarschijnlijk veel hoger uitvallen.

1. Inleiding

In het kader van de pakketbeoordeling van specialistische geneesmiddelen van geneesmiddelen met een geprognosticeerde budgetimpact van 2,5 miljoen of meer, wordt het onderzoeksvoorstel en de initiële kosteneffectiviteit (= doelmatigheidsindicatie) van vemurafenib (Zelboraf®) bij de behandeling van volwassen patiënten met een inoperabel of gemetastaseerd melanoom met BRAF V600 mutatie beoordeeld. De toetsing door het CVZ betreft de therapeutische waardebeoordeling, de kostenprognose en de vraagstelling doelmatigheidstoets van het geneesmiddel, conform de richtlijnen voor farmaco-economisch onderzoek en de Leidraad Uitkomstenonderzoek.^{1,2,3,4} Het uitgangspunt voor de doelmatigheidstoets vormt de patiëntenpopulatie waarvoor *vemurafenib* is geregistreerd en waarvoor de WAR een specifieke therapeutische meerwaarde heeft vastgesteld. De vraagstelling doelmatigheidstoets beschrijft het doelmatigheidsonderzoek dat uitgevoerd gaat worden om inzicht te krijgen in de doelmatigheid en de kosteneffectiviteit van vemurafenib in de dagelijkse praktijk. Naast een beschrijving van de methode en de te verzamelen gegevens worden ook de randvoorwaarden en knelpunten aangegeven.

In dit rapport wordt de initiële kosteneffectiviteit en het uitkomstenonderzoek (vraagstelling doelmatigheidstoets) beschreven van vemurafenib (Zelboraf®) bij de behandeling van volwassen patiënten met een inoperabel of gemetastaseerd melanoom met BRAF V600 mutatie. Dit rapport is opgebouwd uit een bepaling van de initiële kosteneffectiviteit (doelmatigheidsindicatie) en een beschrijving van het uitkomstenonderzoek. In de doelmatigheidsindicatie wordt de door de aanvrager ingediende methode van de economische evaluatie beschreven, en wordt een eerste schatting gemaakt van de incrementele kosteneffectiviteit van vemurafenib. De initiële kosteneffectiviteit is veelal gebaseerd op gegevens uit de literatuur en op Nederlandse kostengegevens. Het doel is om een eerste schatting te maken van de incrementele kosteneffectiviteit van vemurafenib en tevens om vast te stellen welke gegevens in het uitkomstenonderzoek verzameld dienen te worden om de kosteneffectiviteit op T=4 jaar te herevalueren. Daarbij gaat het met name om gegevens die kritisch zijn voor de vaststelling van de incrementele kosteneffectiviteit. Het primaire doel van het *uitkomstenonderzoek* is het antwoord op de vraag of de toepassing van vemurafenib bij de geregistreerde indicatie in de dagelijkse praktijk doelmatig is; dat wil zeggen dat de investering in vemurafenib 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 gepast gebruik (de doeltreffende toepassing) van vemurafenib in de dagelijkse praktijk (secundair doel).

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

- Onderzoeksvraag
- Literatuuronderzoek naar kosteneffectiviteit
- Onderzoeksopzet (doelmatigheidsindicatie): patiëntenpopulatie, vergelijkende behandeling, uitkomstmaten effectiviteit en kosten, tijdshorizon, methode gegevensverzameling, model
- Uitkomstenonderzoek: opzet, patiëntenpopulatie, vergelijkende behandeling, aanvullende gegevens, incrementele kosteneffectiviteit en doeltreffende toepassing in de dagelijkse praktijk.
- Uitvoerbaarheid
- Randvoorwaarden en knelpunten
- Bestaand en lopend onderzoek

De WAR heeft op basis van de beschikbare informatie vooral aandacht besteed aan de relevantie en haalbaarheid van het onderzoeksvoorstel.

De uitgangspunten, methoden en uitkomsten van de analyse en de opzet van het uitkomstenonderzoek worden één voor één besproken, en per onderdeel beoordeeld. Onder het kopje "Beschrijving" staat een beknopte weergave van de indiening van de fabrikant. Onder het kopje "Discussie" volgt daarop een kritische bespreking van dit onderdeel van de analyse. Onder het kopje "Conclusie" wordt het oordeel van de WAR over het betreffende

onderdeel weergegeven. De beoordeling van de afzonderlijke onderdelen wordt samengevat in de "Overwegingen en Conclusie" aan het einde van het rapport, waarin de WAR vaststelt of de kosteneffectiviteit van vemurafenib door de farmaco-economische analyse voldoende onderbouwd is en of de WAR zich kan vinden in de opzet van het uitkomstenonderzoek.

2. Onderzoeksvraag

Beschrijving: Het doelmatigheidsonderzoek moet antwoord geven op de vraag of de toepassing van vemurafenib bij de indicatie behandeling van inoperabel of gemetastaseerd melanoom in de dagelijkse klinische praktijk doelmatig is, dat wil zeggen dat de investering in vemurafenib in verhouding staat tot de gezondheidswinst en eventuele financiële besparingen die het bewerkstelligt. Bij de beoordeling van de doelmatigheid in de praktijk wordt een conceptuele onderverdeling gemaakt in twee componenten:

- De intrinsieke economische waarde van vemurafenib bij de indicatie behandeling van inoperabel of gemetastaseerd melanoom
- De doeltreffende toepassing van vemurafenib bij de indicatie behandeling van inoperabel of gemetastaseerd melanoom in de praktijk.

De eerste onderzoeksvraag betreft de doelmatigheidsindicatie en luidt: "Wat is de incrementele kosteneffectiviteit van vemurafenib bij de indicatie behandeling van inoperabel of gemetastaseerd melanoom in de klinische praktijk t.o.v. de standaardbehandeling?" De doelmatigheidsindicatie moet onderdeel zijn van de ingediende vraagstelling doelmatigheidstoets van het bij CVZ ingediende dossier voor ten behoeve van de duiding van de pakketwaardigheid van het product.

De tweede onderzoeksvraag betreft de doelmatigheid van het geneesmiddel in de dagelijkse praktijk en luidt: "Hoe en bij wie wordt vemurafenib bij de indicatie behandeling van inoperabel of gemetastaseerd melanoom in de klinische praktijk toegepast?" Deze vraag wordt onderzocht in het uitkomstenonderzoek.

Conclusie: De WAR kan zich vinden in de onderzoeksvraag.

3. Literatuuronderzoek

De aanvrager heeft een literatuuronderzoek ter ondersteuning van het uitkomstenonderzoek van vemurafenib uitgevoerd op 8 december 2011 in de databases PubMed, EMBASE en Cochrane. Zoektermen betroffen: "vemurafenib, melanoma, ipilimumab, dabrafenib, pathophysiology, randomized clinical trial, quality of life, cohort, guidelines, dacarbazine, V600 mutation, costs, cost-effectiveness, cost-utility, economics"[†].

Conclusie: De WAR kan zich vinden in het literatuuronderzoek.

4. Doelmatigheidsindicatie

De aanvrager heeft een doelmatigheidsindicatie voor vemurafenib ingediend. De doelmatigheidsindicatie zoals berekend met behulp van een Markov model is gebaseerd op data uit onder andere de BRIM3 studie. De modelstructuur, de gebruikte gegevens, de aannames en de resultaten op basis van het T=0 model zijn beschreven in de aanvraag.

De in de doelmatigheidsindicatie gebruikte studies zijn:

- In een open-label, multicenter, gerandomiseerde fase III studie (*BRIM3*) werd de effectiviteit van vemurafenib vergeleken met dacarbazine bij patiënten met een inoperabel stadium IIIc en IV BRAF V600-positief melanoom (vooral de V600E mutatie).^{5,6} De aanwezigheid van een BRAF V600-mutatie werd getest met de cobas 4800 BRAF V600-mutatie test.

[†] Voor de exacte zoektermen zoals gebruikt in de uiteindelijke search zie de bijlage in de aanvraag.

De aanvankelijke primaire uitkomstmaat van de studie was overleving. In oktober 2010 echter werd het studieprotocol aangepast na overleg met de FDA. De primaire uitkomstmaten werden toen overleving ($\alpha=0,045$) en progressievrije overleving ($\alpha=0,005$).

Ook werd bepaald dat de finale analyse plaats zou vinden nadat 196 patiënten overleden waren en de interim-analyse na het overlijden van 50% van het geprojecteerde aantal overleden patiënten (Pocock grens, $P \leq 0,0247$ bij de primaire analyse en $P \leq 0,028$ bij de interim-analyse).

Omdat de onderzoekers verwachtten dat het aantal patiënten met progressie voldoende zou zijn ten tijde van de interim-analyse, werd besloten dat de finale analyse van de PFS zou plaatsvinden tijdens de interim-analyse. De studie had bij 680 geïnccludeerde patiënten een power van 80% om een hazard ratio (HR) van 0,65 voor overleving vast te stellen ($P \leq 0,045$) en een power van 90% om een HR van 0,55 vast te stellen ($P \leq 0,005$).

In de interim-analyse werden data tot 30 december 2010 meegenomen. De mediane behandelduur was op dat moment 3,8 maanden in de vemurafenib-arm en 2,3 maanden in de dacarbazine-arm. In totaal waren 118 patiënten overleden. Gezien de korte follow-up werd besloten alleen patiënten te includeren in de interim-analyse als ze minimaal 2 weken (overleving), 9 weken (PFS) of 14 weken (respons) waren behandeld. In de interim-analyse werden 672 patiënten geëvalueerd voor overleving, 549 patiënten voor PFS en 439 patiënten voor respons. De resultaten van de interim-analyse waren dat vemurafenib t.o.v. dacarbazine resulteerde in een HR van 0,37 voor overlijden ($P \leq 0,001$) en een HR van 0,26 voor progressie ($P \leq 0,001$) (tabel 3).

Op basis van deze resultaten werd besloten het studieprotocol weer aan te passen waardoor patiënten in de dacarbazine-arm, indien gewenst, mochten switchen naar vemurafenib (cross-over). De eerste post-hoc analyse werd uitgevoerd met data tot 31 maart 2011. Op het moment van de analyse waren 200 patiënten overleden en was 15% van de met dacarbazine behandelde patiënten geswitcht naar vemurafenib. De analyse liet een statistisch significant verschil zien in overlevingsduur (tabel 3). De tweede post-hoc analyse werd uitgevoerd met data tot 3 oktober 2011. Op het moment van de analyse waren 334 patiënten overleden, 47% van de patiënten in de vemurafenib-arm en 52% van de patiënten in de dacarbazine-arm. Bij 24% van de patiënten behandeld met dacarbazine had cross-over naar vemurafenib plaatsgevonden. De post-hoc analyse liet een mediane overlevingswinst van 3,6 maanden zien ($HR=0,62$; $P \leq 0,001$).¹

Tabel 1: Algehele overleving in eerder onbehandelde patiënten met een BRAF V600 mutatie positieve melanoom op basis van de studie afkapdata (N=338 dacarbazine, N=337 vemurafenib)

Afkapdata	Behandeling	Aantal overledenen	Hazard Ratio (95% CI)	Number of cross-over patients
30 december 2010	Dacarbazine	75 (22%)	0,37 (0,26:0,55)	0 (niet van toepassing)
	Vemurafenib	43 (13%)		
31 maart 2011	Dacarbazine	122 (36%)	0,44 (0,33:0,59) ^(g)	50 (15%)
	Vemurafenib	78 (23%)		
3 oktober 2011	Dacarbazine	175 (52%)	0,62 (0,49:0,77) ^(g)	81 (24%)
	Vemurafenib	159 (47%)		
1 februari 2012	Dacarbazine	200 (59%)	0,70 (0,57:0,87) ^(g)	83 (25%)
	Vemurafenib	199 (59%)		

(g) Gecensureerde resultaten ten tijde van de cross-over

Niet-gecensureerde resultaten ten tijde van de cross-over: 31 maart: HR (95% CI) = 0,47 (0,35, 0,62); 3 oktober: HR (95% CI) = 0.67 (0.54, 0.84); 1 februari: HR (95% CI) = 0.76 (0.63, 0.93)

Overige studies in deze beoordeling waren:

- Het "Surveillance Epidemiology and End Results (SEER) registry (1988-2000)" een Amerikaanse studie waarin 67,410 patiënten met melanoom en 5 jaar follow-up waren geïdentificeerd.⁷ Voor deze patiënten waren overlevingscurven bepaald.
- Een RCT bij melanoom patiënten waarin ipilimumab werd ingezet.⁸
- Een studie bij melanoom patiënten uit de UK (n=63) en Australië (n=77) om de utiliteiten te bepalen.⁹
- Een Nederlandse studie om de impact van melanoom op te bepalen m.b.v. de SF-36.¹⁰
- Een observationele studie in de VS waarin de TTO werd toegepast.¹¹
- Een Nederlandse studie waarin kosten bij poliklinisch bezoek voor oncologische en hematologische patiënten is bepaald.¹²

Achtergrondinformatie Vemurafenib¹

Vemurafenib is een remmer van de serine-threonine kinase gecodeerd door het gen *v-raf muissarcoom oncogen homolog B1* (BRAF). Vemurafenib onderbreekt de vorming van geactiveerde BRAF-eiwitten die celproliferatie kunnen veroorzaken in afwezigheid van groeifactoren; deze eiwitten worden gevormd bij mutaties in het BRAF-gen waarbij substitutie van valine naar een andere aminozuur plaatsvindt op codonpositie 600. Alvorens vemurafenib te gebruiken, moeten patiënten een bevestiging hebben dat de tumor positief is voor de BRAF V600-mutatie, door middel van een gevalideerde test.

De diagnose melanoom is onderverdeeld in stadia I tot en met IV. Stadium I en II zijn regionale, niet gemetastaseerde melanomen, stadium III omvat melanomen met regionale metastasen en stadium IV is gedefinieerd als melanomen met metastasen op afstand. Bij ongeveer 50% van de patiënten met een inoperabel of gemetastaseerd melanoom wordt een BRAF mutatie op codonpositie 600 gevonden. De 5-jaarsoverlevingskans bij patiënten met een gemetastaseerd melanoom ligt tussen de 10 en 28%.

4.a. Patiëntenpopulatie

Beschrijving: De gemodelleerde populatie is grotendeels gebaseerd op de BRIM3 studie. In deze studie werden 675 patiënten met of vemurafenib of DTIC behandeld. Inclusiecriteria:

- leeftijd = 18 jaar of ouder
- geen eerdere behandeling voor inoperabel stadium IIIc/IV melanoom.
- gediagnosticeerde BRAF V600 mutatie
- levensverwachting van 3 maanden of langer
- een "Eastern Cooperative Oncology Group" (ECOG) score van 0 of 1
- voldoende hematologisch, hepatisch en renaal functioneren.

Exclusiecriteria:

- Geschiedenis van kanker binnen de laatste 5 jaar
- metastases in het centrale zenuwstelsel
- gelijktijdige behandeling met een andere antikanker therapie.

Discussie: De studiepulatie komt overeen met de patiëntenpopulatie waarvoor de CFH een therapeutische meerwaarde heeft toegekend. Deze patiëntenpopulatie is kleiner dan de door de EMA gedefinieerde indicatie waarvoor vemurafenib geregistreerd is. De CFH heeft de therapeutische meerwaarde beperkt tot fitte (ECOG 0/1) volwassen patiënten. De BRIM-3 populatie bevatte geen ECOG 2/3 patiënten en de CFH had besloten dat de resultaten van de BRIM-3 studie niet geëxtrapoleerd kunnen worden naar deze patiëntenpopulatie. In plaats van de mediane leeftijd die de aanvrager geeft, is voor de doelmatigheidsindicatie een inzage in de gemiddelde leeftijd van belang. In het model zelf staat een gemiddelde leeftijd van 54 jaar.

Conclusie: De WAR kan zich vinden in de gekozen studiepulatie.

4.b. Vergelijkende behandeling

Een geneesmiddel dient vergeleken te worden met de standaardbehandeling of de gebruikelijke behandeling. De vergelijkende behandeling in de economische evaluatie dient overeen te komen met de behandeling ten opzichte waarvan de CFH een therapeutische meerwaarde heeft vastgesteld.

Beschrijving: De aanvrager heeft in de economische evaluatie vemurafenib vergeleken met dacarbazine (DITC).

Discussie: De vergelijkende behandeling komt overeen met de recentelijk uitgebrachte richtlijn 'Melanoom' en met de vergelijkende behandeling die in de registratie studie BRIM3 is toegepast. In de richtlijn 'Melanoom' is een BRAF remmer als eerste keus is aangeduid bij patiënten met een activerende BRAF mutatie.¹⁴ Voor patiënten zonder een activerende BRAF mutatie wordt vermeld dat dacarbazine is aangewezen. Verder kan dacarbazine worden ingezet bij patiënten met een activerende BRAF mutatie die niet in aanmerking komen voor een BRAF remmer.

Conclusie: De WAR kan zich vinden in de gekozen vergelijkende behandeling.

4.c. Uitkomstmaten – effectiviteit en kosten

Effectiviteit

Voor de effectiviteitsgegevens heeft de aanvrager gebruik gemaakt van de post-hoc analyse van de BRIM3 studie, namelijk de post-hoc analyse van 31 maart 2011. De onderbouwing hiervoor van de aanvrager is dat ten tijde van de interim-analyse (december 2010) er nog onvoldoende patiënten waren overleden om betrouwbare uitspraken te doen over het verschil in de mediane duur van overleving tussen de twee groepen (Chapman et al., pagina 2515). Pas bij de interim analyse van maart 2011 bleek de data rijp genoeg (i.e. genoeg patiënten overleden in de vemurafenib groep) om uitspraak te kunnen doen over de mediane duur van OS.

Op 31 maart 2011 is de gemiddelde winst in overleving (OS) 1,6 maanden voor vemurafenib t.o.v. DTIC en de gemiddelde winst in progressie vrije overleving 2,8 maanden.

De aanvrager geeft een uitgebreide toelichting bij de curve fitting en extrapolatie. Voor eerste tijdsperiode, de studieduur, wordt in het model uitgegaan van de proporties van patiënten die in leven zijn op basis van de Kaplan-Meier schattingen. Hierna werd verondersteld dat de kans op overlijden gelijk was in beide armen. In andere woorden dat het behandel-effect beperkt was voor de periode dat patiënten vemurafenib kregen. Dit is volgens de aanvrager een conservatieve aanname.

Voor de extrapolatie van de overleving na de studieduur zijn gegevens uit verschillende studies gebruikt. De hazard rates veranderden over tijd. Van 11-20 maanden was deze 0,0579, van 21 tot 45 0,0198, en na 45 maanden was de hazard rate 0,0065. Dit leidde tot wekelijkse overlevingskansen van respectievelijk 0,9846, 0,9932 en 0,9985. Voor de eerste periode (11-45 maanden) is de studie van Robert et al. gebruikt en na maand 46 de zijn de overlevingskansen afgeleid uit de studie van Xing et al. toegepast.

Discussie: De WAR vindt de keuze voor de afkapdatum van de analyse onvoldoende onderbouwd.

Zoals uit tabel 1 is op te maken, kan de keuze voor een bepaalde datum om de analyse op uit te voeren leiden tot een verschil in hazard rates.

Aangezien de curves voor PFS en OS los van elkaar zijn geschat, kan voor de OS ook best het allerlaatst beschikbare afkappunt worden gebruikt.

Het is niet duidelijk waarom voor OS gekozen is voor een stuksgewijze lineaire benadering, terwijl voor de PFS wel een parametrische curve is gefit. Het goed opbouwen van de gekozen curve is gewenst. Naast visuele plots en AIC zijn daarom ook QQ plots en de passende varianten daarop essentieel waarbij bij elke verdeling een andere plot aangewezen is.

De vijf jaar overleving is 15%, het lijkt een te optimistische schatting om deze 15% nog 25 jaar verder te modelleren.

Het verschil constant houden in de tijd is niet per se conservatief, want het verschil zou ook kunnen verdwijnen.

Utiliteiten

Beschrijving: De in het model gehanteerde utiliteiten zijn utiliteiten afkomstig uit de UK. Deze utiliteiten zijn bepaald door middel van standard gamble. Daarnaast wordt in het dossier gesproken over utiliteiten die zijn bepaald in de BRIM3 studie, waarbij FACT vragenlijsten zijn afgenomen. Volgens de aanvrager zijn geen gegevens over de kwaliteit van leven beschikbaar bij patiënten waarvoor vemurafenib is geïndiceerd. Daarnaast rapporteert de aanvrager nog utiliteiten die zijn bepaald in de VS met behulp van de TTO methode. Deze laatste utiliteiten worden toegepast in een gevoeligheidsanalyse.

De in het model gehanteerde utiliteiten voor vemurafenib en dacarbazine in progressievrije overleving is een afgeleide uit de UK studie en de resultaten van de BRIM3 studie. Voor het berekenen van de naar behandeling gestratificeerde utiliteiten van de gezondheidsstadia zoals die in het farmaco-economische model zijn toegepast (i.e. Progressievrij en Progressief), zijn de gemeten utiliteiten in de studie van Beusterien et al. gekoppeld aan de klinische uitkomsten van de BRIM3 studie. De utiliteitswaarden voor 'response' (i.e. 0,85) en 'stable disease' (0,77) zijn gekoppeld aan het aantal patiënten per behandelarm in de BRIM3 studie met een complete of partiële response of stabiele ziekte om zo een gewogen gemiddelde van de utiliteit voor het Progressievrije stadium per behandelarm te verkrijgen.

Het aantal patiënten met een response of stabiele ziekte na behandeling met DTIC is aanzienlijk lager (n=67/338) dan het aantal patiënten met een respons of stabiele ziekte na behandeling met vemurafenib (n=187/337). Hierdoor komt de utiliteit voor de progressievrije toestand voor patiënten in de vemurafenib arm uit op 0,821 en voor de dacarbazine arm op 0,791. Voor de gezondheidstoestand progressieve ziekte (PD) is de UK utiliteit gehanteerd van 0,59.

Discussie: De aanvrager gaat uit van een verschil in utiliteit tussen de twee armen. Dit verschil komt niet overeen met de EPAR, welke op pag. 60/103 rapporteert dat er geen bewijs is dat de kwaliteit van leven verschilde tussen de behandelarmen.

Het verschil in utiliteiten wordt bepaald door een verschil in progressievrije overleving en de daaraan gekoppelde utiliteiten. Doordat de progressievrije overleving afzonderlijk ook nog wordt meegenomen kan mogelijk dubbeltelling optreden.

De utiliteiten zijn niet bepaald bij de patiënten die vemurafenib of dacarbazine gebruiken. Hierdoor zijn mogelijke disutiliteiten door bijwerkingen niet in de utiliteitswaarde meegenomen.

Verder zijn de utiliteiten niet bepaald volgens de vragenlijsten die worden aangeraden in de richtlijnen voor farmaco-economisch onderzoek.

Ook is niet duidelijk in hoeverre de UK utiliteiten van toepassing zijn op een Nederlandse patiëntenpopulatie.

Kosten

De in het model toegepaste kosten waren bepaald voor het jaar 2012. De aanvrager is alleen uitgegaan van de directe medische kosten en de directe en indirecte niet-medische kosten zijn dus niet meegenomen. Kosten waren afgeleid van officiële prijslijsten (Z-index, april 2012), tarieflijsten (NZa 2011), en gepubliceerde literatuur voor bijwerkingen met graad III/IV. Daarnaast waren kosten voor dagverzorging en bezoek aan de polikliniek gebaseerd op een Nederlandse publicatie.

De aanvrager geeft een overzicht van de unitprijzen voor de verschillende kostencategorieën.

Discussie: De onderbouwing van de kosten is onvoldoende. De WAR is van mening dat werkelijke kostprijzen een beter beeld van de gemaakte kosten dan de in de aanvraag gehanteerde tarieflijsten van de NZa.

Conclusie: De WAR kan zich niet vinden in de onderbouwing van de effectiviteit, de utiliteiten en de kosten.

4.d. Tijdshorizon

De analyseperiode van een studie moet zodanig zijn dat een geldige en betrouwbare uitspraak kan worden gedaan over de kosten en effecten van de te vergelijken behandelingen.

Beschrijving: De analyseperiode is levenslang. Er is gemodelleerd voor een tijdshorizon van 30 jaar, wanneer alle patiënten in het model overleden zijn.

Discussie: De aanvrager heeft in zijn reactie (bij de kosten per levenseinde) aangegeven dat na 30 jaar 97,7% van de patiënten in de vemurafenib arm en 98,5% in de DTIC arm nog in leven is.

De gekozen tijdshorizon is dus niet levenslang. Echter, aangezien een iets langere tijdshorizon zal niet leiden tot drastisch andere ICER, is de gekozen tijdshorizon acceptabel.

Conclusie: De CFH ziet bij voorkeur een levenslange tijdshorizon, maar accepteert de gekozen analyseperiode.

4.e. Studieperspectief

Volgens de richtlijnen voor farmaco-economisch onderzoek dienen farmaco-economische evaluaties vanuit een maatschappelijk perspectief uitgevoerd en gerapporteerd te worden. In de analyse dienen directe medische kosten en directe en indirecte niet medische kosten meegenomen te worden. Indirecte medische kosten in gewonnen levensjaren dienen volgens de richtlijnen niet meegenomen te worden.

Beschrijving: De aanvrager geeft aan de analyse vanuit het perspectief van de gezondheidszorg betaler uitgevoerd te hebben en alleen directe medische kosten te hebben meegenomen in de analyse. De aanvrager beargumenteert dit door te stellen dat er geen geschikte gegevens zijn voor productiviteitsverliezen in Nederland. Door indirecte kosten niet mee te nemen kiest de aanvrager volgens zichzelf voor een conservatieve benadering, aangezien levensverlenging over het algemeen samengaat met verhoogde productiviteit.

Discussie: In de analyse zijn geen directe niet-medische kosten en indirecte niet-medische kosten opgenomen. De veelal ernstig zieke patiëntenpopulatie zal mogelijk niet langer deelnemen aan het arbeidsproces. Daarom zijn indirecte niet-medische kosten als productiviteitsverliezen mogelijk minder relevant. De directe niet-medische kosten als mantelzorg en reiskosten voor behandeling daarentegen dienen over het algemeen wel te worden meegenomen. Echter, gezien de hoge prijs van de directe medische kosten zijn deze waarschijnlijk relatief gezien verwaarloosbaar. De aanvrager zou dit in een scenario-analyse kunnen onderbouwen. Dit is niet gebeurd, waardoor de onderbouwing om van het maatschappelijk perspectief af te wijken onvoldoende is.

Conclusie: De CFH kan zich niet vinden in het gekozen perspectief.

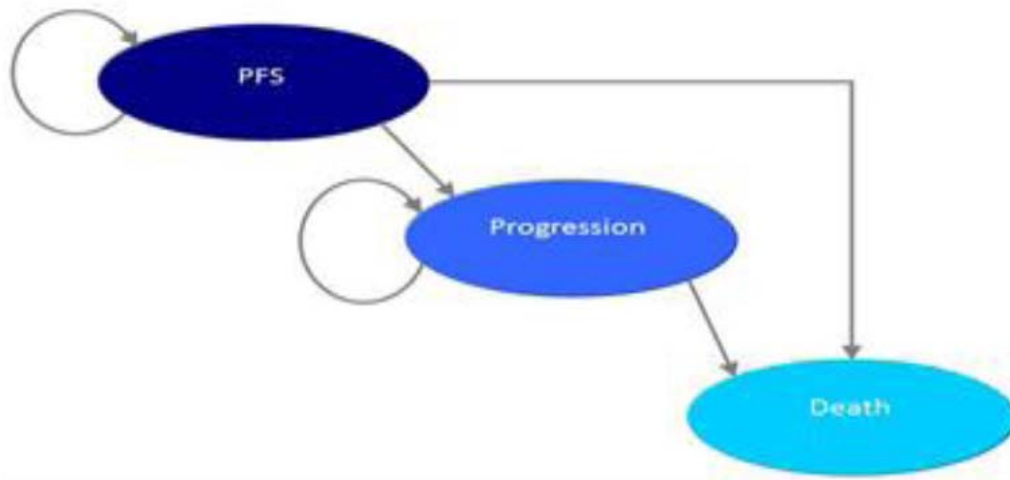
4.f. Model

Indien er sprake is van een therapeutische meerwaarde dient een kosteneffectiviteitsanalyse (KEA) en/of een kostenutiliteitsanalyse (KUA) uitgevoerd te worden.

Beschrijving: De aanvrager heeft een kosteneffectiviteitsanalyse en een kostenutiliteitsanalyse uitgevoerd.

Model structuur

De aanvrager beschrijft een model dat is opgesteld in Excel (zie figuur 1). Hier komen 3 gezondheidstoestanden in voor, namelijk progressievrije overleving (PFS), progressieve ziekte (PD of Progression) en dood (Death). In het technisch model staat dat dit een "Area under the curve" model betreft.



Figuur 1: Grafische weergave van het model.

Cyclusduur

De aanvrager geeft aan dat de cyclusduur een week is.

Moment van start in het model

Alle patiënten (het cohort is gebaseerd op 337 patiënten in de vemurafenib arm en 338 patiënten in de dacarbazine arm) starten in de PFS gezondheidstoestand en worden verondersteld om met de studiemedicijnen te beginnen aan het begin van cyclus 1. Zolang patiënten in remissie (zoals gedefinieerd in het studieprotocol) en in leven blijven, blijven zij in de gezondheidstoestand PFS.

Transitiekansen

De aanvrager heeft geen overzicht van de gehanteerde transitiekansen gegeven. Het aantal patiënten in de gezondheidstoestand 'Death', was 1- het deel van de patiënten dat in leven was volgens de OS curve van 31 maart 2011. Het aantal patiënten in de gezondheidstoestand PD, was 1 – deel van de patiënten in PFS – deel van de patiënten in "Death". Voor de PFS gezondheidstoestand werd de PFS curve gebruikt.

Aanpassingen voor de Nederlandse situatie

- Er is gekeken of de relevante vergelijkende behandeling is toegepast.
- gebruik van Nederlandse disconteringsvoeten.
- gebruik van lokale kostengegevens
- gebruik van lokale dosering(frequenties)
- gebruik van lokale postprogressie behandelingen en kosten.

Validatie van het model

Het model is gevalideerd door een externe partij "Outcomes International GmbH" om inconsequenties en mogelijke fouten na te gaan.

Assumpties

- Het was verondersteld dat de duur van het behandelingseffect binnen de analyse voor beide armen de tijdsduur was die patiënten in de PFS gezondheidstoestand doorbrachten.
- Het was verondersteld dat patiënten met gemetastaseerd melanoom hun medisch specialist gedurende PFS 1x per 3 maanden bezoeken en gedurende PD maandelijks.
- De maandelijkse ondersteunende zorgkosten voor PFS zijn uitsluitend gebaseerd op bezoeken aan de medische specialist.
- De maandelijkse kosten van ondersteunende zorg voor PD zijn gebaseerd op een combinatie van bezoeken aan de medische specialist en postprogressie behandelkosten.
- In lijn met de NICE beoordeling van ipilimumab is een levenseinde kost van €10.503,60 toegepast.
- Dit type behandeling wordt beperkt tot 20 Nederlandse ziekenhuizen waaronder 8 academische of gespecialiseerde centra.

- Het overlijdensrisico is nooit kleiner dan dat van de algehele Nederlandse populatie.

Discussie

De keuze voor de in het model toegepaste cyclusduur is niet helder. De aanvrager heeft aangegeven dat de cyclus 7 dagen duurt. Alhoewel medisch specialisten deze patiënten veel minder vaak zullen zien dan 1 keer per week, heeft de aanvrager voor deze korte periode gekozen om de kosten van verschillende chemotherapie regimes eenvoudiger te modelleren.

Wat betreft het aantal patiënten geeft de aanvrager geen schatting. In het Excel model zelf staat dat in de vemurafenib arm 337 patiënten en in de dacarbazine arm 338 patiënten geïnccludeerd waren.

De kosten voor het levenseinde die bij de aannames worden genoemd komen niet overeen met de kosten in tabel 2. Volgens de aanvrager refereren de kosten in tabel 2 naar de gemiddelde kosten voor het levenseinde per patiënt. Deze vallen iets lager uit, omdat niet iedereen na 30 jaar is overleden.

Conclusie: De WAR kan zich vinden in het model.

4.g. Incrementele kosteneffectiviteit op T=0

Effecten

Behandeling met vemurafenib resulteert in een verdisconteerde winst van 0,758 gewonnen levensjaren (LYG) en 0,538 voor kwaliteit van leven gecorrigeerde gewonnen levensjaren (QALY's) ten opzichte van behandeling met dacarbazine (zie tabel 1).

Tabel 1: Gemiddelde totale effecten per patiënt, uitgedrukt in het aantal voor kwaliteit van leven gecorrigeerde levensjaren (QALY's) voor een analyseperiode van 30 jaar.

	Disconteringsvoet 1,5%			Disconteringsvoet 0%		
	Vemurafenib	Dacarbazine	Incrementeel	Vemurafenib	Dacarbazine	Incrementeel
LYG (in jaren)	3,014	2,257	0,758	3,323	2,48	0,843
QALYs	1,918	1,38	0,538	2,1	1,512	0,589

LYG = gewonnen levensjaren
QALY = voor kwaliteit van leven gecorrigeerd gewonnen levensjaar

Kosten

De behandeling met vemurafenib resulteert in € 56.203 extra kosten (verdisconteerd) ten opzichte van behandeling met dacarbazine (zie tabel 2 voor een overzicht van de totale en incrementele kosten).

Tabel 2: Gemiddelde totale kosten per patiënt, uitgedrukt in Euro's voor een analyseperiode van 30 jaar.

Kost categorieën	Disconteringsvoet 4%			Disconteringsvoet 0%		
	Vemurafenib	Dacarbazine	Incrementeel	Vemurafenib	Dacarbazine	Incrementeel
Directe kosten						
- medicijnkosten	€ 61.245	€ 664	€ 60.581	€ 61.384	€ 664	€ 61.384
- kosten van PFS	€ 1.136	€ 452	€ 684	€ 1.138	€ 452	€ 686
- kosten van bijwerkingen	€ 146	€ 70	€ 76	€ 146	€ 70	€ 76
- kosten voor het levenseinde	€ 9.553	€ 9.816	- € 263	€ 10.285	€ 10.345	- € 60
- toedieningskosten	€ 63	€ 1.110	- € 1.048	€ 63	€ 1.110	- € 1.048
- kosten van PD	€ 24.677	€ 28.505	- € 3.828	€ 33.074	€ 36.704	- € 3.629
Totale kosten	€ 96.820	€ 40.617	€ 56.203	€ 106.090	€ 49.346	€ 56.745

--	--	--	--	--	--	--

Incrementele Kosteneffectiviteitsratio (ICER)

De aanvrager rapporteert een ICER van € 74.177 per LYG en een rapporteert een ICER van € 104.430 per QALY ten opzichte van dacarbazine (zie tabel 3).

Tabel 3: verdisconteerde en niet-verdisconteerde ICER's

ICER	Verdisconteerd	Niet verdisconteerd
Incrementele kosten per QALY	€ 104.430	€ 96.389
Incrementele kosten per LYG	€ 74.177	€ 67.303
LYG = gewonnen levensjaren		
QALY = voor kwaliteit van leven gecorrigeerd gewonnen levensjaar		

Discussie: De incrementele gezondheidswinst in gewonnen levensjaren van 10 maanden (= 0,843 jaar) komt niet overeen met de gemiddelde overlevingswinst van 2,24 maanden die in de studie is gevonden bij het afkappunt van 3 oktober 2011. Dit kan komen doordat de patiënten langer worden opgevolgd. Zo lijkt ook de mediane winst in algehele overleving die uit de BRIM3 studie naar voren komt iets toe te nemen bij langere opvolging. Deze is bij de tweede post-hoc (3 oktober 2011) analyse 3,6 maanden en bij de derde post-hoc analyse (1 februari 2012) 3,9 maanden (EPAR, SmPC). Het is de vraag of de in de studie gevonden winst in overleving reëel is. Als de overlevingswinst in het model overeen zou komen met de studieresultaten, zou de aanvrager op een driemaal hogere schatting van de ICER uitkomen dan ze nu rapporteren.

Conclusie: De WAR kan zich niet vinden in de incrementele kosteneffectiviteit op T=0 met name door de gemodelleerde overlevingswinst.

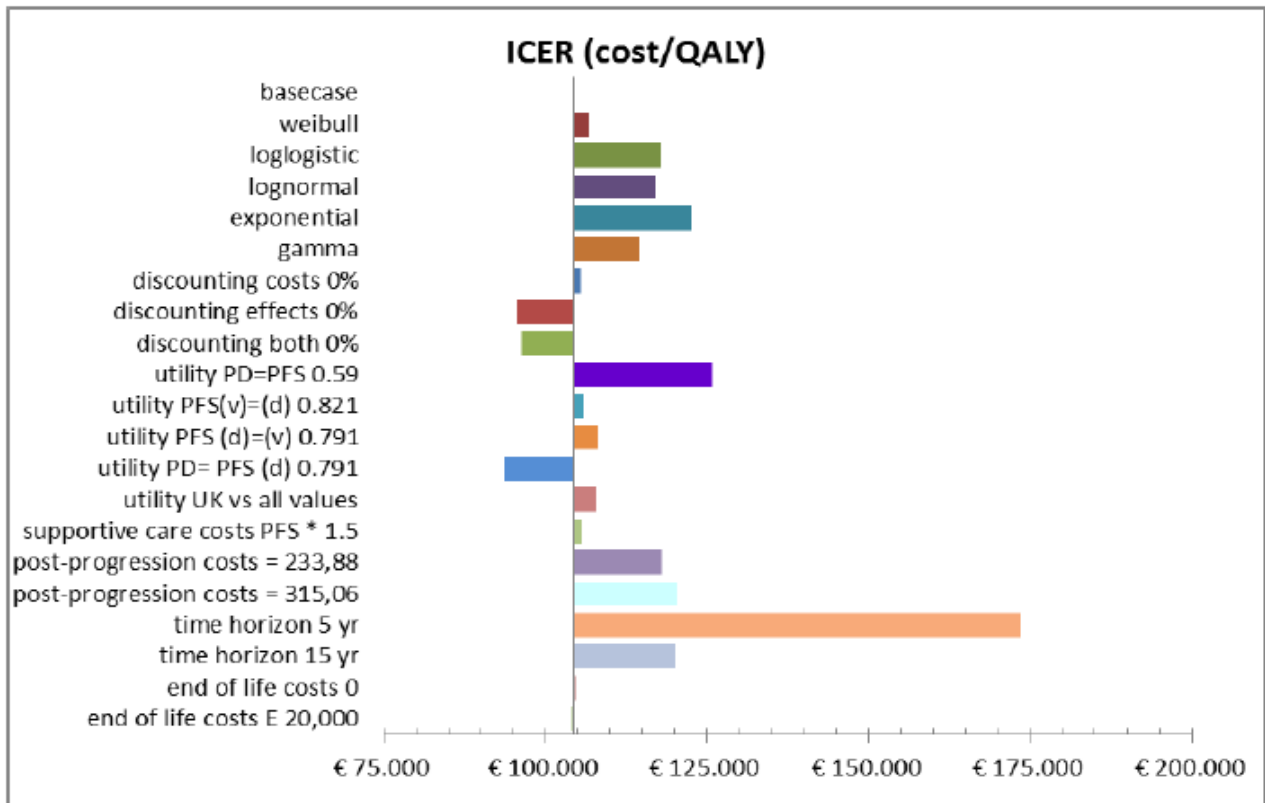
4.h. Kritische parameters op basis T=0 model

Op basis van de uitgevoerde analyses worden de kritische parameters aangewezen die een grote impact hebben op de incrementele kosteneffectiviteitsratio en waarnaar nader onderzoek zou moeten plaatsvinden voor het vaststellen van de doelmatigheid.

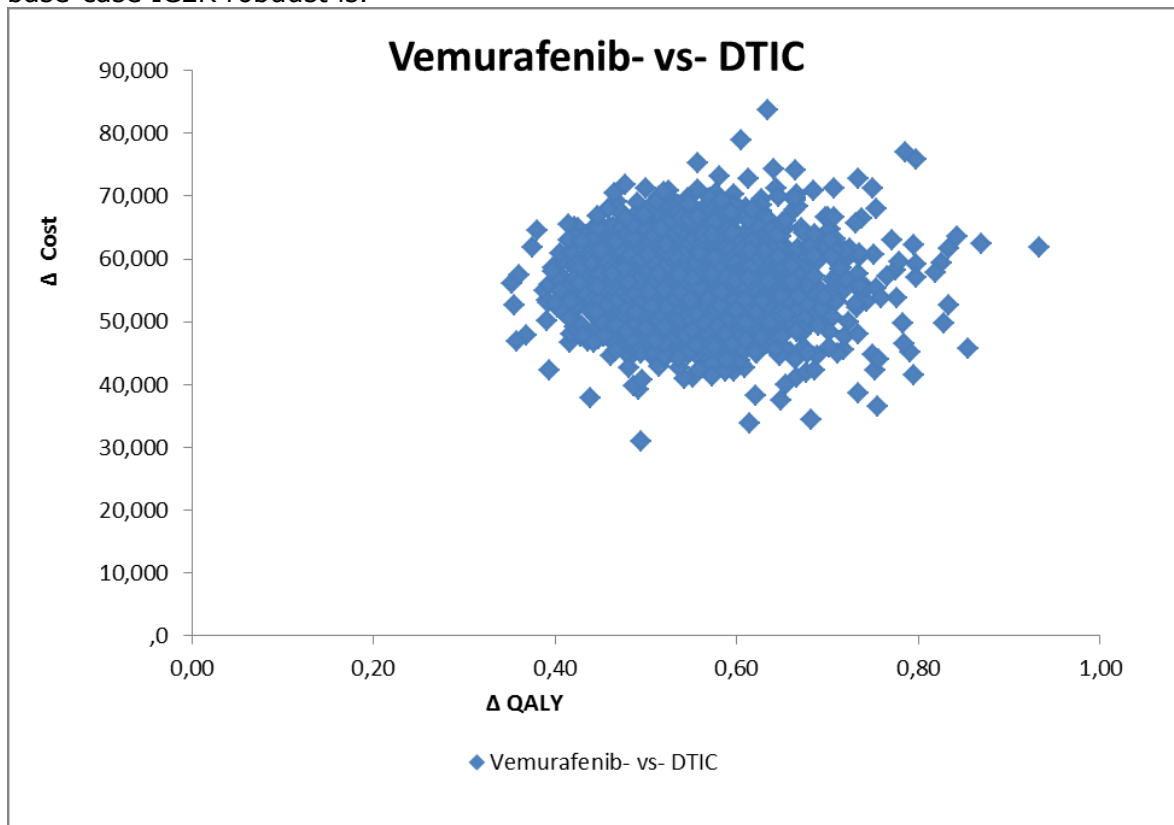
Beschrijving:

De aanvrager heeft univariate en probabilistische gevoeligheidsanalyses uitgevoerd.

Figuur 2 geeft de resultaten van de univariate gevoeligheidsanalyse weer, zoals gerapporteerd door de aanvrager. De aanvrager geeft aan dat de ICER het meest gevoelig is voor andere parametrische verdelingen, verlaging van de utiliteit voor de gezondheidstoestand PFS, en een kortere tijdshorizon.



Figuur 3 geeft de resultaten van de probabilistische gevoeligheidsanalyses (probabilistic sensitivity analysis, PSA) ten opzichte van dacarbazine weer. De grafiek wekt de indruk dat de base-case ICER robuust is.



Discussie: Uit de gevoeligheidsanalyses blijkt dat de kritische parameters van de doelmatigheidsindicatie de extrapolatie, de utiliteit voor PFS en de tijdshorizon zijn. De tijdshorizon dient in een economische bepaling levenslang te zijn, dus de kortere tijdshorizon is minder relevant. "Echter, omdat de tijdshorizon een dergelijk grote invloed heeft op de ICER, heeft cvz nog naar de effecten van de tijdshorizon op de incrementele kosten en effecten gekeken. In de deterministische univariate gevoeligheidsanalyse daalden de incrementele kosten nauwelijks bij de kortere tijdshorizon (5 jaar ten opzichte van 30 jaar). De LYG daalde echter van 0,758 naar 0,389. Dit suggereert dat het merendeel van de kosten gedurende de eerste 5 jaar worden gemaakt, maar dat een groot deel van de LYG worden gewonnen na de eerste 5 jaar.

Daarnaast is het van belang dat de utiliteiten correct bepaald worden aangezien deze een groot effect op de ICER hebben. Verder komt uit de gevoeligheidsanalyses naar voren dat de extrapolatie van grote invloed is op de ICER. Daarom is het van belang dat deze correct wordt uitgevoerd. Tot slot ontbreekt een deterministische gevoeligheidsanalyse waarin de aanvrager de prijs van vemurafenib varieert om de impact van een eventuele verandering van de prijs op de ICER in kaart te brengen.

Conclusie: De WAR kan zich vinden in de uitgevoerde gevoeligheidsanalyses. Deze wijzen op het belang van correcte extrapolatie van effectiviteitsgegevens en van utiliteiten voor de progressievrije gezondheidstoestand.

5. Uitkomstenonderzoek

5.a. Opzet uitkomstenonderzoek

Beschrijving: Het uitkomstenonderzoek betreft een brede gegevensverzameling waarin ook de dynamiek van klinisch handelen in kaart zal worden gebracht. Voor het uitkomstenonderzoek wordt gebruik gemaakt van de "Dutch Melanoma Treatment Audit" (DMTA). Aan dit register zullen 14 Nederlandse centra deelnemen waaronder 8 academische ziekenhuizen. De Nederlandse Vereniging voor Medische Oncologie (NVMO) is de initiatiefnemer van dit register, dat per 1 januari 2013 van start zou moeten zijn gegaan. Uitkomstenonderzoek is een secundair doel van deze registratie. Het primaire doel is inzicht verkrijgen in de kwaliteit van de behandeling en deze te verbeteren.

Conclusie: De WAR kan zich vinden in de brede opzet van dit uitkomstenonderzoek.

5.b. Patiëntenpopulatie

Beschrijving: Alle Nederlandse stadium IIIc/IV melanoom patiënten zullen in het register worden opgenomen. De patiëntenpopulatie zal bestaan uit zowel patiënten die in één van de melanoomcentra behandeld worden als patiënten die niet in een melanoomcentra behandeld worden maar waarbij wel overleg heeft plaatsgevonden met een dergelijk centrum. Deze laatste groep patiënten zal slechts beknopt geregistreerd worden. Verder gaat de aanvrager uit van 5.260 nieuwe melanoompatiënten in 2012, een schatting die ook in het ipilimumab rapport is gehanteerd. De jaarlijkse incidentie van stadium III/IV is volgens dat rapport 1.311. De aanvrager geeft aan dat hiervan 2/3 stadium IIIc of IV zal hebben. Momenteel is er geen sprake van subgroepen. Eventueel kan op T=4 wel verder onderzoek worden gedaan naar eventuele subgroepen.

Discussie: De WAR vraagt kan zich bij voorbaat vinden in de patiëntenpopulatie. De subgroepen dienen vooraf gespecificeerd te worden.

5.c. Vergelijkende behandeling

Beschrijving: Volgens de huidige nationale richtlijn "Melanoom" is een BRAF remmer eerste keus bij patiënten met een activerende BRAF mutatie. Bij patiënten zonder BRAF mutatie is dacarbazine (DITC) eerstekeus. Tweede keus is ipilimumab. De aanvrager geeft aan dat als de

vergelijkende behandeling verandert in de dagelijkse praktijk, deze ook zal worden meegenomen.

Discussie: Er worden momenteel ook andere BRAF remmers (dabrafenib, sorafenib, enzovoorts) getest in klinische studies. Zodra deze middelen in de dagelijkse praktijk worden ingezet, is het gewenst dat zij in de vergelijkende arm te worden meegenomen.

5.d. Gegevens uitkomstenonderzoek

De aanvrager geeft aan dat de volgende gegevens verzameld zullen worden:

Patiëntkenmerken & klinische uitkomsten

- demografische kenmerken
- co-morbiditeiten
- performance score
- type behandeling (dosering & frequentie, co-medicaties)
- aantal recidieven
- bijwerkingen
- stoppen/aanpassen van behandeling (+ reden)
- type vervolgbehandeling
- tijd tot vervolgbehandeling
- PFS en OS

Kwaliteit van leven

- EQ-5D
- EORTC-QLQ-C30

Afname zal zijn op het moment van eerste registratie en vervolgens iedere 3 maanden met een maximum van 5 keer. Het beoogde aantal patiënten is 75 per behandelarm. Inclusie zal plaatshebben bij 4 centra. Mocht deze inclusie niet voldoende snel lopen, dan worden meer centra geïncludeerd.

Kostengegevens m.b.v. zorggebruik

- ziekenhuisopnames (aantal en duur)
- dagbehandelingen
- operaties
- polikliniekbezoeken

Daarnaast zullen directe medische kosten, directe niet-medische kosten en indirecte medische kosten als volgt worden verzameld. M.b.v. een side studie zal in meer detail worden gekeken naar het zorggebruik. Data als diagnostische testen zullen retrospectief uit elektronische ziekenhuissystemen verzameld worden. Verder zal de "Resource Utilization Questionnaire" (RUQ) worden ingezet om het zorggebruik buiten het ziekenhuis te meten. Afname van deze vragenlijst is conform de afname van de kwaliteit van leven vragenlijsten. De RUQ-N vragenlijst is ontwikkeld voor niet-kleincellige longkanker en zal door het iMTA worden aangepast voor melanoom.

Discussie: In het onderzoeksvoorstel in de bijlage staat dat geschat wordt dat alle Nederlandse patiënten met melanoom stadium IIIc-IV, oftewel alle patiënten in het DMTA register zullen worden meegenomen. Er wordt gesteld dat dit zeker 1000 patiënten zullen zijn en dat voor alle patiënten alle behandelingen zullen worden meegenomen.

Wat de kwaliteit van leven betreft is het van belang de EQ-5D utiliteiten worden verzameld. Andere utiliteiten kunnen een nuttige aanvulling zijn, maar zijn van minder groot belang voor de doelmatigheidsbepaling.

De WAR ziet graag dat ook gegevens verzameld worden over mogelijke productiviteitsverliezen en mantelzorg aangezien niet in een gevoeligheidsanalyse is aangetoond dat deze verwaarloosbaar zijn.

5.e. Incrementele kosteneffectiviteit in de dagelijkse praktijk

De incrementele kosteneffectiviteit van vemurafenib zal berekend worden met behulp van het in de doelmatigheidsindicatie beschreven model.

Hiervoor worden gegevens uit de volgende bronnen gebruikt:

- De BRIM3 registratiestudie

- Het DMTA
- Kwaliteit van leven studie
- Zorggebruik/kosten studie

De aanvrager geeft aan dat eventueel de klinische effectiviteit zal worden aangepast op basis van de eindresultaten van de BRIM3 studie. Daarnaast zal een aanpassing plaatsvinden als het behandelalgoritme verandert. Tot slot zullen volgens de aanvrager directe niet-medische kosten, indirecte kosten Nederlandse utiliteiten (wanneer deze beschikbaar zijn) en gegevens uit de dagelijkse praktijk worden verwerkt in het model.

Discussie: Doordat cross-over heeft plaatsgevonden zijn de twee behandelarmen van de BRIM3 studie niet meer gelijk en kan confounding hebben plaatsgevonden. Het is van belang dat de aanvrager hier rekening mee houdt in de benadering van de effectiviteit en de modellering hierop aanpast.

5.f. De doeltreffende toepassing in de dagelijkse praktijk

Volgens de aanvrager zijn voor de volgende punten vooral van belang voor het bepalen van de doeltreffende toepassing:

- patiëntenkenmerken
- geneesmiddelenkarakteristieken
- effectiviteit en veiligheid

De doeltreffende toepassing zal bepaald worden met behulp van gegevens afkomstig uit de DMTA.

Zowel de verantwoordelijken van de DMTA als de aanvrager hebben toegezegd dat voor alle patiënten met een BRAF mutatie uitgebreide dataverzameling zal plaatsvinden. Ook voor patiënten die met toekomstige BRAF-remmers zullen worden behandeld zal een uitgebreide dataverzameling plaatsvinden.

Discussie: De WAR benadrukt het belang van de verzameling van de volgende gegevens.

- doseringen en frequenties van behandelingen.
- redenen waarom de patiënt niet verder gaat met behandeling met daarbij een onderscheid gemaakt in mogelijke co-morbiditeiten.
- vaststelling van de BRAF mutatie bij de patiënt
- socio-demografische kenmerken (leeftijd, geslacht);
- co-morbiditeit en zwangerschap;
- orgaanfunctie, cognitieve status;
- therapietrouw;
- reden van gebruik (onvoldoende werkzaamheid, onacceptabele bijwerking, combinatie van verschillende middelen);
- medicamenteuze voorgeschiedenis voor de betreffende indicatie
- (maximale) dosering en titratieschema;
- exclusie van mogelijk interacterende co-medicatie;

Verder is het nodig om de effectiviteit en bijwerkingen van de behandeling te registreren. Met betrekking tot de effectiviteit zal dat meestal betekenen dat we gegevens verzamelen over klinische effectparameters, zoals progressievrije overleving (voor oncolytica) of de Disease Activity Score²⁸ (voor middelen voor de behandeling van reuma). Soms zal het niet mogelijk zijn om gegevens over de totale overleving voldoende betrouwbaar binnen de periode van drie jaar te verzamelen. Dit geldt met name voor chronische aandoeningen waaronder ook steeds meer

oncologische aandoeningen vallen. Daarnaast is het van belang dat gegevens over kwaliteit van leven en kosten worden verzameld."

Conclusie: De WAR is van oordeel dat de huidige opzet van het uitkomstenonderzoek vooralsnog voldoende is. De volgende punten behoeven aandacht:

- De WAR kan zich vinden in de vergelijkende behandeling en constateert dat de aanvrager heeft toegezegd dat overige BRAF remmers standaard in dit uitkomstenonderzoek worden meegenomen en dat voor alle patiënten met een BRAF mutatie een uitgebreide dataverzameling zal plaatsvinden.

- De WAR vraagt kan zich vinden in de patiëntenpopulatie. Wel zou de WAR ook graag zien dat inzet buiten de voor vergoeding aangewezen indicatie in het register wordt opgenomen om de dynamiek van het klinisch handelen inzichtelijk te maken.

6. Uitvoerbaarheid

De aanvrager geeft aan dat de DMTA onder leiding staat van de "Dutch Institute for Clinical Auditing" (DICA). Het proces van registreren en invoeren van data zal ondersteund worden door de IKNL. De NVMO en specialisten staan volgens de aanvrager ook achter de opzet van de DMTA. ZonMW heeft aangegeven de opstartkosten van de DMTA te zullen financieren vanuit het Goed Gebruik Geneesmiddelen (GGG) programma. De aanvrager geeft aan dat het iMTA betrokken is bij de twee side studies. De DICA zal de vragenlijsten van de kwaliteit van leven side studie uitsturen en het iMTA zal de analyse uitvoeren. Volgens de aanvrager zal het iMTA de gedetailleerde studie naar zorggebruik/kosten bij een beperkt aantal centra uitvoeren. De aanvrager verwacht dat de side studies goed uitvoerbaar zijn. Wat betreft de DMTA geeft de aanvrager aan dat er ervaren partijen betrokken zijn en dat vanuit het ministerie en ZonMW ook positief tegen de uitvoerbaarheid van de DMTA wordt aangekeken.

Discussie: Het is positief dat vele partijen betrokken zijn bij de DMTA en de opzet hiervan steunen.

Conclusie: De WAR is van mening dat het onderzoek grotendeels uitvoerbaar is.

7. Knelpunten en randvoorwaarden

De aanvrager benoemt de volgende randvoorwaarden en knelpunten:

- De analyse ten behoeve van de herbeoordeling is afhankelijk van data verkregen uit de DMTA. Het van start gaan van deze registratie (de oorspronkelijke verwachting was 1 januari 2013) en de patiënteninclusie is bepalend voor de dataverzameling.
- Deelname van centra en de kwaliteit van registreren is bepalend voor de kwaliteit van de gegevens.
- Voor de retrospectieve dataverzameling kan het verkrijgen van informed consent een knelpunt zijn voor opname van deze patiënten in het register.
- De bereidheid van patiënten om de kwaliteit van leven en zorggebruik/kosten vragenlijsten in te vullen.
- Op basis van richtlijnen zou vemurafenib zeer snel de standaardtherapie kunnen worden voor patiënten met een BRAF V600 mutatie. Hierdoor zal er nagenoeg geen prospectieve data met de vergelijkende behandeling (DTIC) kunnen worden verzameld in de Nederlandse dagelijkse praktijk. Een historische vergelijking met DTIC is niet gewenst, omdat er pas sinds de komst van vemurafenib getest wordt op BRAF status.
- Vanwege het gebrek aan randomisatie kan bias bij dit type onderzoek optreden en is het daarom niet geschikt om de klinische effectiviteit te meten in de dagelijkse praktijk. De belangrijkste vorm is 'confounding by indication'. Daarom wil de aanvrager effectiviteitsgegevens uit de RCT gebruiken voor de bepaling van de doelmatigheid.

Conclusie: De WAR onderschrijft het merendeel van deze knelpunten. Echter, het punt dat patiënten uit de controle arm niet kunnen worden meegenomen vanwege het ontbreken van de BRAF 600 mutaties is enkel relevant als het ziekteverloop bij deze patiënten heel anders is. Als het ziekteverloop overeenkomt, dan kunnen deze patiënten wel in de controle arm worden meegenomen. Daarnaast kan de aanvrager kan een tekort aan patiënten mogelijk ondervangen door ook patiënten met BRAF 600 mutaties te includeren, die vanwege andere redenen niet voor behandeling met vemurafenib in aanmerking komen. Door de achterliggende redenen mee te nemen, is het waarschijnlijk mogelijk om te corrigeren voor de verschillen.

8. Bestaand en lopend onderzoek

Volgens de aanvrager vinden, door de razendsnelle ontwikkelingen op het gebied van de behandeling van het gemetastaseerd melanoom, tal van studies plaats bij patiënten met een

BRAF positief gemetastaseerd carcinoom. In deze studies is vemurafenib de standaardarm en is de experimentele arm vaak een combinatietherapie. Deze studies kunnen volgens de aanvrager op T=4 meer inzicht geven in de veiligheid van het product en welke doseringen en volgorde het meest optimaal zijn voor de behandeling van deze patiënten. Daarnaast vinden studies plaats naar de effectiviteit van vemurafenib binnen subpopulaties. En ook meer exploratieve studies (bijv. moleculaire ontsnappingsmechanismen of optimale beeldvormingstechniek).

In Nederland lopen de volgende studies:

- RO5185426 (gentherapie) t.o.v. dacarbazine in eerder niet behandelde patiënten met gemetastaseerde melanoom.
- Een studie met vemurafenib in melanoom patiënten met hersenmetastases.
- Een vergelijkende studie tussen vemurafenib monotherapie t.o.v. vemurafenib in combinatie met GDC-073 bij patiënten kwaadaardige melanoom.
- Dabrafenib plus trametinib versus vemurafenib monotherapie in niet-resecteerbare of gemetastaseerde BRAF 600E/K cutane melanoom.

Conclusie: De WAR onderschrijft dat de resultaten van deze studies kunnen worden gebruikt ter onderbouwing van de doelmatigheid.

9. Eindconclusie

De WAR is van oordeel dat de doelmatigheidsindicatie en de opzet van het uitkomstenonderzoek voor vemurafenib (Zelboraf®) onvoldoende zijn uitgewerkt.

De aanvrager rapporteert een incrementele kosteneffectiviteitsratio van € 74.177 per LYG en een incrementele kostenutiliteitsratio van € 104.430 per QALY voor vemurafenib ten opzichte van behandeling met dacarbazine. De WAR is van mening dat de initiële kosteneffectiviteit onvoldoende is onderbouwd. Belangrijkste argumenten hiervoor zijn:

- Het is onduidelijk waarom de winst in overleving in de doelmatigheidsindicatie zoveel groter is dan de waarde die in de registratiestudie BRIM3 was gevonden, respectievelijk 10,1 maanden (= 0,843 jaar) ten opzichte van 2,24 maanden. Een grotere winst in overleving betekent ook een grotere waarde voor de winst in QALYs en een kleinere ICER. Dus als de winst in overleving meer zou overeenkomen met de winst in overleving zoals gevonden in de klinische studie, dan zou de ICER veel hoger uitvallen.
- Het verschil in utiliteiten tussen beide behandelarmen is onvoldoende onderbouwd en komt niet overeen met wat de EPAR rapporteert. Ook is onvoldoende uitgewerkt dat de utiliteiten overeenkomen met de utiliteiten bij Nederlandse melanoom patiënten.

Wat betreft het uitkomstenonderzoek heeft de aanvrager het voornemen om via de patiëntenregistratie DMTA prospectief gegevens te verzamelen, bestaande uit patiëntenkenmerken en klinische gegevens. Voor de vergelijkende behandeling zal volgens de aanvrager een minimale dataset worden verzameld. Middels een door het iMTA opgezette side studies wordt de kwaliteit van leven en de zorgconsumptie/kosten nagegaan. Met betrekking tot het uitkomstenonderzoek zijn er nog de volgende punten van aandacht:

- De WAR onderschrijft het knelpunt dat doordat vemurafenib standaardbehandeling is geworden bij patiënten met BRAF 600 mutaties, slechts een klein deel van deze patiënten met BRAF V600 mutaties andere geneesmiddelen zullen gebruiken dan vemurafenib. De aanvrager zou mogelijk dit knelpunt kunnen ondervangen door patiënten te includeren die vanwege andere redenen niet voor behandeling met vemurafenib in aanmerking komen. Door de achterliggende redenen mee te nemen, is het mogelijk om te corrigeren voor de verschillen. Daarnaast kunnen gegevens van nieuwe middelen voor de patiëntenpopulatie mogelijk ook uitkomst bieden. Het is goed dat de aanvrager heeft aangegeven deze uitgebreid te zullen verzamelen.

De WAR is van oordeel dat vier jaar gegevensverzameling de farmaco-economische evaluatie onvoldoende is uitgewerkt om op T=4 een uitspraak te kunnen doen over de doelmatigheid en de doeltreffende toepassing. De redenen hiervoor zijn:

- De 'evidence gap' wordt niet opgelost door dit middel gedurende vier jaar voorwaardelijk te financieren. Het uitkomstenonderzoek neemt namelijk de parameters met de grootste invloed op de ICER, de prijs en het effect op overleving, niet mee.
- Het ligt niet in de lijn van verwachting dat de aanvrager de gevraagde aanpassingen voor de effectiviteit na vier jaar zal aanpassen. Dit omdat deze bij de consultatie ook niet zijn gedaan, terwijl de aanvrager hier wel de gelegenheid voor had. En op basis van wat de aanvrager tot nog toe bij andere indicaties heeft aangeleverd valt te concluderen dat op T=4 het model dezelfde tekortkomingen zal kennen als bij deze aanvraag.
- Doordat de effectiviteit sterk overschat is, is de initiële kosteneffectiviteit onvoldoende onderbouwd. Bij een realistische schatting zal de ICER waarschijnlijk veel hoger uitvallen.

Deze tekst is door de Commissie Geneesmiddelen vastgesteld in haar vergadering van 29-07-2013

10. Literatuur

1. College voor zorgverzekeringen Farmaco-therapeutisch rapport voor vemurafenib (Zelboraf®) bij de indicatie 'inoperabel f gemetastaseerd melanoom', www.cvz.nl
2. Richtlijnen voor farmaco-economisch onderzoek, geactualiseerde versie. 2006;
3. Leidraad voor Uitkomstenonderzoek. ten behoeve van de beoordeling doelmatigheid intramurale geneesmiddelen'. 2008.
4. Handleiding voor kostenonderzoek. 2010.
5. European Medicines Agency. Assessment report Zelboraf® vemurafenib. London, 2012.
6. Chapman PB, Hauschild A, Robert C, et al. BRIM3 Study Group. Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation. *N Engl J Med* 2011; 364:2507-16.
7. Xing Y, Change G, Chung-Yuan H et al. Conditional survival estimates improve over time for patients with advanced melanoma. *Cancer* 2010.
8. Robert C, Thomas L, Bondarenk I et al. Ipilimumab plus dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma. *NEJM* 2012; 364: 1517-26.
9. Beusterian KM, Szabo SM, Kotapati S, et al. Societal preference values for advanced melanoma health states in the United Kingdom and Australia. *Br J Cancer* 2009; 101(3):387-9.
10. Holterheus C, Cornish D, van der Poll-Franse LV et al. Impact of melanoma on patients' lives among 562 survivors. *Arch Dermatol* 2011; 147: 177-85
11. Kin SMC, Bonaccorsi P, Bendeck S et al. Melanoma wuality of life: pilot study using utility measurements. *Arch Dermatol* 2011: 147:353-4.
12. Tan SS, van Gils CWM, Franken MG et al. The unit costs of inpatient hospital days, outpatient visits, and daycare treatments in the field of oncology and hematology. *Value in Health* 2010: 13:712-9.
13. Richtlijn 'Melanoom' 2.0. Vereniging van Integrale Kankercentra (VIKC); 2012.

Kostenprognose van vemurafenib (Zelboraf®) in het kader van de pakketbeoordeling van specialistische geneesmiddelen

1. Inleiding

In het kader van de pakketbeoordeling van specialistische geneesmiddelen zal het CVZ advies uitbrengen over de geprognosticeerde kosten voor vemurafenib (Zelboraf®) voor de behandeling van bij de indicatie inoperabel of gemetastaseerd melanoom met BRAF V600 mutatie. Deze geprognosticeerde kosten dienen te worden bepaald om vast te stellen in hoeverre additionele toetsing noodzakelijk is. Indien de kostenprognose minder dan €2,5 miljoen per jaar bedraagt, is de noodzaak voor verdere beoordeling laag. Deze toetsing vormt samen met de claim van de aanvrager met betrekking tot therapeutische waarde een startpunt voor een mogelijke beoordeling van de effectiviteit en kosteneffectiviteit van dit specifieke specialistische geneesmiddel.

Het doel van deze kostenprognose is een schatting te maken van de kosten die met het gebruik van het middel gepaard gaan. Hierbij wordt uitgegaan van de kosten wanneer alle patiënten met de indicatie waarvoor de CFH een therapeutische meerwaarde heeft vastgesteld, ook daadwerkelijk met dit middel behandeld zouden worden. Getoetst wordt of deze geschatte kosten het kosten criterium van €2,5 miljoen per jaar zal halen. Verdere beoordeling van het CVZ van dit geneesmiddel is pas aan de orde indien aan dit kosten criterium voldaan wordt.

Een schatting van de totale kosten van het gebruik van een intramuraal geneesmiddel ten behoeve van de pakketbeoordeling van specialistische geneesmiddelen wordt gemaakt op basis van de volgende determinanten:

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

2. Uitgangspunten

Indicatie

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

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 2013 **5.697**.

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).⁴ Daarnaast is de diagnose stadium III of IV bij 9% van de patiënten waarbij een melanoom gediagnosticeerd wordt.^{3,5} Dit brengt het totale aantal patiënten met stadium III of IV melanoom op $((15\%+20\%)/2)*91\% + 9\%)*5697 = 1.420$.

Volgens de Nederlandse richtlijn uit 2012 worden in de eerste lijn dacarbazine en vemurafenib behandeling ingezet.⁶ Niet alle stadium III patiënten komen voor vemurafenib behandeling in aanmerking, maar alleen de stadium IIIc patiënten. Daarnaast kan een deel van de patiënten door comorbiditeiten niet voor behandeling met vemurafenib in aanmerking komen. Daarom wordt in deze kostenprognose als ruwe schatting aangehouden dat ongeveer de helft (range 1/3 tot 2/3) van de stadium III en IV patiënten tot de stadium IIIc en IV patiënten behoort, die een eerstelijns behandeling krijgen.

Dus van het totale aantal patiënten met stadium III of IV melanoom (1.420) zal ongeveer de helft (range 1/3 tot 2/3) tot de stadium IIIc en IV patiënten behoren, die beginnen met een eerstelijns behandeling.

Aangezien vemurafenib alleen wordt ingezet bij patiënten met een BRAF V600 mutatie en dit 50% van de patiënten is, zal ongeveer 50% kunnen beginnen met vemurafenib behandeling. Dit brengt het potentiële aantal patiënten dat in 2013 vemurafenib zal kunnen gebruiken op 237 tot 473 patiënten. Dit aantal zal de komende jaren door de stijgende incidentie enigszins toenemen (tot zo'n 271 tot 542 patiënten in 2015). Omdat dit ruwe schattingen zijn, en de eenheden schijnzekerheid kunnen wekken, wordt verder gerekend met de getallen 270 en 540. Dus deze kostenprognose gaat ervan uit dat in 2015 de potentiële patiëntenpopulatie die voor vemurafenib behandeling in aanmerking komt een omvang heeft van 270 tot 540 patiënten.

Dosering en duur van het gebruik

De aanbevolen dosering van vemurafenib is tweemaal daags 960 mg (4 tabletten van 240 mg) per dag. Gezien de kosten per verpakking van € 2.177,72 per 56 tabletten is een verpakking voldoende voor 1 week. Volgens de aanvrager was de gemiddelde behandelduur in de BRIM-3 studie 4,65 maanden. Deze behandelduur komt overeen met 20,15 weken (4,65 x 52/12). Dit zou betekenen dat de jaarlijkse kosten €43.881 zijn (= 20,15 x €2.177,72).

Echter, uit het economische model komt echter naar voren dat de totale kosten per patiënt per jaar €68.384 bedragen. Ook is de behandelduur van gemiddeld 4,65 maanden is niet terug te vinden in de publicaties. Mogelijk is deze 4,65 maanden berekend op basis van de post-hoc analyse op 31 maart 2011 en dus bij beperkte follow-up duur van de patiënten. Bij een langere opvolging van de patiënten zal de behandelduur waarschijnlijk ook verlengen.

Om tot een benadering van de behandelduur te komen, gaat deze kostenprognose uit van de aanbevolen duur van de behandeling in de SmPC. De SmPC bericht dat vemurafenib moet worden voortgezet tot progressie van de ziekte of het optreden van onacceptabele toxiciteit.¹ Bij de afkapdatum van de studie van 1 februari 2012 trad progressie op na 6,9 maanden.¹ Als behandeling 6,9 maanden aanhoudt (niet rekening houdende met tijdelijke medicatiestop door toxicologie omdat de medicaties dan toch zullen worden afgehaald) dan komt deze behandelduur overeen met 30 weken. Dit resulteert in jaarlijkse kosten van €65.332 zijn (= 30 x €2.177,72).

3. Kostenprognose

Behandeling met vemurafenib kost circa € 65.000,- per patiënt per jaar. Hierbij wordt uitgegaan van een dosis van 4 tabletten per dag. Als de helft (range 1/3 tot 2/3) van de patiënten een eerstelijns behandeling krijgt en 50% van deze patiënten vemurafenib behandeling ondergaan, dan zullen in 2015 zo'n 400 (range 270 tot 540) patiënten eerstelijns behandeling met vemurafenib krijgen. Hierdoor bedragen de kosten van vemurafenib voor de eerstelijns behandeling van gemetastaseerd melanoom in 2015 circa **€26 miljoen** (range €18 tot €35 miljoen). Hiermee overschrijdt de kostenprognose ruimschoots de drempel van €2,5 miljoen en is verdere beoordeling in het kader van pakketbeheer voor specialistische geneesmiddelen aangewezen.

4. Referenties

1. SmPC vemurafenib (Zelboraf®).
2. FT rapport vemurafenib
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. Richtlijn 2012. Melanoom. Vereniging van Integrale Kankercentra (VIKC).
7. Chapman PB, Hauschild A, Robert C, et al. BRIM-3 Study Group. Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation. N Engl J Med 2011; 364:2507-16.

Eerste bespreking FT-rapport
23 juli 2012

vemurafenib (Zelboraf®)

Inleiding

Het betreft de eerste bespreking van vemurafenib voor inoperabel of gemetastaseerd BRAF V600-positief melanoom.

Discussie

FT-rapport

De gegevens van patiënten met een BRAF V600E positief melanoom mogen worden geëxtrapolerd naar patiënten met V600 non-E positief melanoom. Het gaat in beginsel allemaal om mutaties die gevoelig zijn voor vemurafenib. Het is echter door het kleine aantal patiënten niet mogelijk om dit sluitend te bewijzen in de klinische praktijk.

Er zijn geen gegevens beschikbaar met betrekking tot het effect van vemurafenib bij patiënten met een ECOG status 2. Omdat de verschillen tussen de resultaten van dacarbazine en vemurafenib kleiner kunnen zijn als patiënten met een ECOG status ≥ 2 worden behandeld, gelden de voorlopige uitspraken van de Commissie alleen voor patiënten met een ECOG status van 0 of 1.

CFH-advies

De zinnen over de overlevingswinst en het ontbreken van langetermijngegevens zullen worden geschrapt, omdat deze geen advies bevatten.

Besluit

De Commissie besluit in concept dat vemurafenib bij de behandeling van fitte (ECOG 0 of 1) volwassen patiënten met een inoperabel of gemetastaseerd BRAF V600-positief melanoom een therapeutische meerwaarde heeft ten opzichte van dacarbazine.

Indien de fabrikant het dossier voor een beoordeling voor het GVS intrekt, zal het CVZ de beoordeling afronden als een duiding voor intramurale zorg.

Eerste bespreking FE-rapport
25 maart 2013

vemurafenib (Zelboraf®)

Inleiding

Het betreft de eerste bespreking van het FE-rapport van vemurafenib voor inoperabel of gemetastaseerd BRAF V600-positief melanoom. Het betrof oorspronkelijk een GVS-aanvraag, maar dit is later door de fabrikant omgezet in een aanvraag voor een add-on. In juli 2012 is het FT-rapport vastgesteld, waarin in concept besloten wordt tot een therapeutische meerwaarde ten opzichte van dacarbazine.

Discussie

FE-rapport

De Commissie merkt op dat een value of information analyse ontbreekt. Er is geen onzekerheid ten aanzien van de ICER: deze is zeer hoog. Sommige leden van de Commissie merken op dat er geen gegevensverzameling nodig is, maar een prijsreductie. Het CVZ licht toe dat het ministerie van VWS bezig is om een instituut op te richten voor prijsonderhandelingen, maar dat nu alleen uitkomstenonderzoek tot de mogelijkheden behoort. De Commissie merkt op dat een manier zoals gebruik van een patiënt access scheme alleen kan werken als er een drempel bestaat en als keihard 'nee' gezegd kan worden als die overschreden wordt.

De Commissie stelt voor om de opmerking te verwijderen dat de aanvrager niet op de website van NICE gezocht zou hebben naar literatuur, omdat het hun eigen aanvraag betreft en dit dus bekend zal zijn. De opmerking over patiënt access scheme staat nu bij literatuuronderzoek, er wordt voorgesteld om dit elders te vermelden of te verwijderen. Bij

uitkomstmaten wordt gesproken over een hazard ratio van 0,0065, het gaat hier echter om hazard rates. Het CVZ past dit aan.

Kostenprognose

Er zijn geen opmerkingen.

Besluit

De Commissie besluit in concept dat vemurafenib bij de behandeling van fitte (ECOG 0 of 1) volwassen patiënten met een inoperabel of gemetastaseerd BRAF V600-positief melanoom een therapeutische meerwaarde heeft ten opzichte van dacarbazine.

De Commissie besluit in concept dat de doelmatigheid onvoldoende is onderbouwd.

De Commissie gaat in concept akkoord met de kostenprognose.

Het FE-rapport zal worden aangepast conform de discussie en de gezamenlijke rapporten zullen naar de fabrikant, de beroepsgroep Nederlandse werkgroep melanoom en cieBOM, de patiëntenvereniging NFK en Stichting Melanoom en de FIEG worden gestuurd.

Tweede bespreking

29 juli 2013

vemurafenib (Zelboraf®)

Inleiding

FT-rapport

Het betreft de tweede bespreking. Vemurafenib is geregistreerd als monotherapie voor de behandeling van volwassen patiënten met een inoperabel of gemetastaseerd melanoom dat positief is voor de BRAF V600-mutatie. Het FT-rapport is op 23 juli 2012 in concept vastgesteld door de CFH en het FE-rapport op 25 maart jl. in de WAR.

De concept versies van deze rapporten zijn naar de belanghebbende partijen gestuurd.

De partijen die gereageerd hebben waren het grotendeels eens met de conclusie over de therapeutische waarde. De fabrikant en de beroepsgroep wilden alleen dat de therapeutische meerwaarde ook zou gelden voor patiënten met ECOG 2 of 3. Op dit moment wordt deze uitbreiding van de therapeutische waarde alleen ondersteund door de gegevens van een poster en een abstract.

Discussie

De commissie kan zich vinden in de conclusie in het FT-rapport.

Inleiding

FE-rapport

Naar aanleiding van de in het FE-rapport geuite kritiek over het uitkomstenonderzoek zegt de fabrikant toe meer gegevens voor dit onderzoek te zullen verzamelen. Voor het kostenbeslag heeft aanvrager mogelijke kostenbesparingen benoemd.

De overleving is te positief ingeschat, maar het CVZ verwacht dat de aanvrager over zal gaan tot aanpassing van de modellering, en deze kan mogelijk op T=4 wel in orde zijn. Op voorhand is duidelijk dat vemurafenib niet kosteneffectief zal worden, ook niet op T=4. Een optie zou het onderhandelen over de prijs zijn, omdat er vooralsnog geen ander middel beschikbaar is.

Discussie

De referent wordt gevraagd de op-, aanmerkingen en eventuele andere zaken met betrekking tot het dossier aan te geven. Het rapport is niet consequent. Op sommige plaatsen in het rapport staat dat de Incremental Cost-Effectiveness Ratio (ICER) bij T=0 voldoende is onderbouwd en op andere plaatsen staat dat de WAR zich kan vinden in de ICER op T=0, maar vraagtekens heeft bij de overleving. Hiervoor staat aangegeven dat de kosten en de effecten onvoldoende zijn onderbouwd. Volgens de referent moet hier staan dat de WAR zich niet kan vinden in de ICER op T=0.

Doordat voor de bepaling van klinische effectiviteit gebruik wordt gemaakt van dezelfde data

als bij T=0 wordt bij T=4 tegen dezelfde problemen opgelopen. De overleving lijkt overschat te worden door de aanvrager. De fabrikant onderschrijft deze overschatting in haar reactie op het concept rapport niet, maar verklaart dit vanuit de techniek.

Op T=4 wil de fabrikant de berekening op dezelfde wijze doen.

De referent vraagt wat de fabrikant bij T=4 moet aantonen als op voorhand al ervan uitgegaan kan worden dat de kosteneffectiviteit van het middel niet zal veranderen? De referent is van mening dat het rapport scherper mag zijn.

De referent is van mening dat niet te makkelijk van het maatschappelijke perspectief mag worden afgeweken en dat hier om strategische redenen wordt afgeweken door de fabrikant. Wanneer niet voor het maatschappelijk perspectief wordt gekozen hoeven bepaalde kosten niet in de berekening opgenomen te worden. De fabrikant heeft aangegeven side studies te gaan doen, hierin kan ook het maatschappelijk perspectief worden meegenomen. Dit is belangrijk omdat dit een groot effect kan hebben op de kostenratio.

Een commissielid merkt op dat, bij handhaving van de huidige bewoordingen, het niet te verwachten is dat de fabrikant gaat doen wat het CVZ voorstelt. Waarom zou je je inspannen als je op voorhand hoort dat de vermoedelijke uitkomst op t=4 zal zijn dat de kosteneffectiviteit niet voldoende is vastgesteld. Een conclusie dat het middel niet kosteneffectief is kan nu nog niet worden getrokken en wellicht op t=4 ook niet.

Het voorstel is om aan de fabrikant terug te geven dat de kosteneffectiviteit van het middel onvoldoende is onderbouwd en de fabrikant te vragen om op termijn met gegevens te komen die de kosteneffectiviteit wel kunnen aantonen.

Besloten wordt om aan de fabrikant een terugkoppeling te geven op de wijze waarop het uitkomstenonderzoek is opgezet, en aan te geven dat de verwachting is dat ook op T=4 het middel dezelfde kosteneffectiviteit zal hebben. 'Tussen de regels door' zal ook worden aangegeven dat gewerkt wordt aan een tweede mogelijkheid waarbij onderhandeld kan worden over de prijs van het middel.

De commissie kan zich ten dele vinden in de wijze waarop het register is opgesteld. Voor de T=4 beoordeling missen echter een aantal elementen die voor deze beoordeling nodig zijn en die de fabrikant in side studies wil gaan verzamelen.

De kostprijzen zijn volgens de aanvrager onvoldoende te achterhalen. De referent is van mening dat wanneer de fabrikant dit wil, deze kosten te achterhalen zijn. Besloten wordt om aan de fabrikant te vragen om aan te geven waarom zij verwachten dat dit geen verschil maakt in de totale kostenberekening. Hierdoor wordt de bewijslast bij de fabrikant gelegd en wordt een precedentwerking voorkomen doordat van een criterium/regel wordt afgeweken.

De commissie vindt het niet acceptabel dat bij de tijdshorizon van 30 jaar nog 97,7% van de patiënten niet meer in leven is en niet wordt doorgerekend tot 100%. Netter is om dit door te rekenen. Echter, in dit geval lijken de paar procenten niet veel uit te maken en is een ietwat kortere tijdshorizon niet onoverkomelijk.

Naar aanleiding van de reactie van de patiëntenvereniging op de kwaliteit van leven, geeft het CVZ in haar reactie terug dat het aannemelijk is dat klinisch significante verbeteringen zich zullen uiten in een verbetering van de EQ-5D uitkomsten of in de levensverlenging. Een commissielid betwijfelt of deze maat wel zo sensitief is en doet de suggestie dat dit wordt aangepast en dit voorzichtiger wordt uitgedrukt in de brief naar de patiëntenvereniging.

Besluit

De commissie oordeelt dat bij de behandeling van van fitte (ECOG 0/1) volwassen patiënten met een inoperabel of gemetastaseerd BRAG V600-positief melanoom vemurafenib een therapeutische meerwaarde heeft ten opzichte van dacarbazine.

Met betrekking tot het FE-rapport oordeelt de commissie dat de vraagstelling doelmatigheidstoets onvoldoende is uitgewerkt om op T=4 een uitspraak te kunnen doen over de kosteneffectiviteit en de doeltreffende toepassing.

De verwachte kosten van vemurafenib voor de eerstelijns behandeling van gemetastaseerd melanoom zijn in 2015 circa € 26 miljoen. Hiermee overschrijdt de kostenprognose de drempel van € 2,5 miljoen en is op verdere beoordeling in het kader van pakketbeheer voor specialistische geneesmiddelen aangewezen, ook op t=4 of wellicht zelfs eerder.