

**Zorginstituut Nederland**  
Bedrijfsdiensten  
Automatisering  
Willem Dudokhof 1  
1112 ZA Diemen  
Postbus 320  
1110 AH Diemen  
www.zorginstituutnederland.nl  
info@zinl.nl  
T +31 (0)20 797 85 55  
**Contactpersoon**  
mw. drs. A.J. Link

# verslag

79  
ACP 79 d.d. 28 juni 2019

**Datum**  
1 juli 2019

---

Omschrijving	ACP 79
Vergaderdatum	28 juni 2019, 11.30 uur
Vergaderplaats	vergaderzaal Kentaurus
Aanwezig	Romke van der Veen Heleen Dupuis Cor Oosterwijk Carina Hilders Jos Schols Marcel Verweij Jan van Busschbach  Jacqueline Zwaap (secretaris) Angèl Link (plv. secretaris, verslag)
Afwezig	Carla Hollak Marcel Canoy

---

**Onze referentie**  
2019034571

## 1 Opening en mededelingen

De voorzitter opent de vergadering en heet alle leden en aanwezigen op de tribune welkom. De secretaris geeft aan dat de leden Carla Hollak en Marcel Canoy zijn verhinderd. Marcel Canoy heeft wel schriftelijk zijn reactie kenbaar gemaakt aan de leden. Verder zijn er geen mededelingen.

## 2 Verslag van de vergadering van 10 mei 2019 (78)

De voorzitter vraagt of er nog opmerkingen zijn bij of naar aanleiding van het verslag. De secretaris licht toe dat één van de afwezige leden heeft aangegeven dat één zin, waarin staat dat de maximale kosten per QALY 80.000 euro zijn, uit zijn context is gehaald. Voorgesteld wordt om deze zin uit het verslag te halen, omdat het de strekking van het verslag niet wijzigt. De overige leden kunnen zich hierin vinden. Het verslag wordt vastgesteld.

## 3 Stukken ter kennisgeving (79-3)

De voorzitter dankt de secretaris voor het sturen van de stukken ter kennisgeving. Hij deelt de leden mee dat mochten zij nog vragen hebben naar aanleiding van de stukken, zij deze kunnen stellen aan het secretariaat via de e-mail.

#### **4 Sluisgeneesmiddelen dabrafenib in combinatie met trametinib (Taflinlar® en Mekinist®) bij de adjuvante behandeling van volwassen patiënten met melanoom in stadium III met een BRAF V600-mutatie, na complete resectie**

**Datum**  
1 juli 2019

**Onze referentie**  
2019034571

De voorzitter opent het enige inhoudelijke agendapunt van deze vergadering. De secretaris licht toe dat er zowel een verzoek vanuit de patiëntenorganisaties NFK en Stichting Melanoom als van de fabrikant Novartis is gekomen om in te spreken. Deze verzoeken zijn gehonoreerd. Mevrouw Dupuis geeft aan vanwege persoonlijke betrokkenheid bij het onderwerp niet deel te zullen nemen aan de discussie. De voorzitter vraagt de medewerker van het Zorginstituut om het agendapunt in te leiden. Zij doet dit aan de hand van een korte presentatie (bijlage 1). De voorzitter vraagt de leden of er nog vragen zijn naar aanleiding van de presentatie. Een lid geeft aan begrepen te hebben dat er veel onzekerheden zijn met betrekking tot de kosteneffectiviteit. Hij vraagt zich af wat een plausibele inschatting zou zijn kijkend naar deze onzekerheden. De medewerker reageert dat zij geen plausibele inschatting kan maken omdat het model van onvoldoende methodologische kwaliteit is. Een ander lid vraagt zich af waarom de behandelaren kiezen voor immunotherapie als eerste behandelkeuze terwijl er geen vergelijking te maken valt tussen de nieuwe combinatietherapie en immunotherapie. De medewerker denkt dat dit te maken heeft met het feit dat immunotherapie op dit moment al beschikbaar is en wordt vergoed en er een prijs-volume deal is gesloten. Er zijn geen verdere vragen meer.

De voorzitter vraagt de sprekers mevrouw Evers en de heer Van Elst namens respectievelijk de patiëntenorganisaties NFK en Stichting Melanoom aan tafel te komen. Op de vraag of zij conflicterende belangen hebben, geven zij allebei aan dat dit niet het geval is. De inspreektekst van de heer Van Elst is bijgevoegd als bijlage 2. De voorzitter bedankt de spreker voor zijn toelichting en geeft aan blij te zijn dat hij hier zit en dat het naar omstandigheden goed met hem gaat. Hij vraagt de leden of er nog vragen zijn. Een lid vraagt de spreker naar het bijwerkingenprofiel. De spreker heeft aangegeven dat de bijwerkingen tijdelijk zijn en dat uit onderzoek naar voren is gekomen dat deze niet van invloed zijn op de kwaliteit van leven. Toch is ongeveer 25% van de patiënten ten tijde van het onderzoek vanwege deze bijwerkingen gestopt. Het lid vraagt zich af of de patiënten wellicht niet goed waren voorgelicht dat de bijwerkingen maar tijdelijk waren? De spreker legt uit dat patiënten de behandeling moesten staken in geval zij last hadden van bijwerkingen met een bepaalde ernst. In de praktijk staken ze tijdelijk de behandeling totdat de bijwerkingen zijn verdwenen en starten dan weer opnieuw met de behandeling. Een ander lid vraagt zich af dat als immunotherapie op dit moment de gouden standaard is en blijft, waarom er dan een pleidooi is om deze behandeling op te nemen in de basisverzekering. De spreker licht toe dat het voordeel van deze behandeling is dat het vanuit huis kan, in tegenstelling tot de immunotherapie waarbij een patiënt elke paar weken voor aantal uur naar het ziekenhuis moet voor zijn infuus. Een patiënt kan indien beide behandelingen beschikbaar komen zelf kiezen. Daarnaast is immunotherapie op dit moment de gouden standaard omdat de nieuwe combinatietherapie nog niet beschikbaar is. Misschien dat de gouden standaard in de toekomst nog gaat veranderen. Een andere reden is dat het bijwerkingenprofiel anders is, wat voor een patiënt reden zou kunnen zijn om anders te kiezen. Een ander lid vraagt zich af hoe het zit met algehele overleving. De kwaliteit van leven laat geen statistisch significante verschillen zien en ook de

overleving niet. De inspreker geeft aan dat er sprake is van een interim-analyse. De verwachting is dat er op termijn wel statistisch significante verschillen worden gevonden voor overleving. Het is bekend dat er na drie jaar geen statistisch significante verschillen zijn te verwachten. Hiervoor is onderzoek met een veel langere doorlooptijd nodig. 30 maanden zonder progressie is al veel waard. Een ander lid geeft aan dat indirecte vergelijking van de immunotherapie en de combinatietherapie niet mogelijk was, maar stel dat ze wel vergeleken hadden kunnen worden, was het dan gunstiger uitgevallen voor de combinatietherapie omdat de patiënt minder vaak naar het ziekenhuis hoeft? Dat weet de inspreker niet. Er zijn geen verdere vragen.

**Zorginstituut Nederland**  
Bedrijfsdiensten  
Automatisering

**Datum**  
1 juli 2019

**Onze referentie**  
2019034571

De voorzitter nodigt mevrouw Ladestein van Novartis uit aan tafel. Zij heeft geen conflicterende belangen anders dan dat zij werkzaam is voor de fabrikant. De voorzitter licht toe dat de inhoud van de brief die Novartis heeft gestuurd, bekend is bij de leden. De inspreektest van de inspreekster is bijgevoegd als bijlage 3. Een lid geeft aan zojuist iets nieuws gehoord te hebben, namelijk dat deze combinatietherapie voor een groep patiënten de enige optie is. Hij vraagt zich af of hij dat goed begrepen heeft en welke patiënten dit dan zijn. De inspreekster antwoordt dat dit bijvoorbeeld patiënten zijn die niet voor een intraveneuze behandeling in aanmerking komen, bijvoorbeeld bij stadium 3a of wanneer er sprake is van contra-indicaties. Een andere reden kan zijn wanneer een patiënt geen onomkeerbare bijwerkingen wil. Op de vraag om hoeveel patiënten het gaat, antwoordt de inspreekster dat het volgens de beroepsgroep gaat om 5-10% van de patiëntenpopulatie. Er zijn geen verdere vragen.

De voorzitter opent de discussie. Een lid stelt vast dat uit de brief van de fabrikant blijkt dat HTA organisaties in andere landen andere conclusies trekken met betrekking tot het model voor kosteneffectiviteit. Hij zou er een voorstander van zijn dat er internationaal meer samengewerkt gaat worden. Hij geeft aan hiermee niet te willen zeggen dat andere landen het beter doen. Hij vraagt zich af hoe het Zorginstituut hier naar kijkt. De medewerkster geeft aan dat dit gebeurt, alle landen hanteren andere criteria waaraan voldaan moet worden. Ook de zorgstelsels verschillen nogal. Het Zorginstituut heeft zijn eigen criteria en met behulp van de WAR is gekeken of hieraan is voldaan, wat niet het geval bleek. Een lid geeft aan dat de kosteneffectiviteit gedreven wordt door overleving, anders win je geen QALY's, en door substitutie-effecten. Daar komt veel modellering aan te pas en aannames. Hij verwacht dat hierin verschillen zitten tussen de landen. Zoals hij vaker aangeeft is overleving niet één op één gelijk aan recidievrije overleving. Op dit moment nog is er nog geen sprake van een statistisch significant verschil op overleving ten opzichte van placebo. Ten opzichte van de gouden standaard zal nooit onderzocht gaan worden. Hij geeft aan moeite te hebben om positief te adviseren aangezien er ook nog alternatieve behandelingen zijn. De patiënten dragen het voordeel aan dat de nieuwe therapie oraal is en thuis kan plaatsvinden, hij geeft aan niet aan te weten of dit echt een voordeel is. Hij kan zich voorstellen dat het voor patiënten ook prettig kan zijn om met enige regelmaat naar het ziekenhuis te moeten. Daarnaast hebben veel patiënten moeite met het juist slikken van pillen. Een ander lid is van mening dat er veel onzekerheden zijn. Wellicht als de KE binnen bepaalde grenzen zou zijn geweest en er geen alternatieven waren dat hij zich zou hebben kunnen vinden in een positief advies, maar dat is niet het geval. Een ander lid vult aan dat hij blijft zitten met het hoge aantal patiënten dat is gestopt vanwege de bijwerkingen. In de praktijk wordt dan tijdelijk gestopt en dan weer gestart, maar hij vraagt zich af

waarom je dan voor trial and error gaat en niet gaat voor de gouden standaard immunotherapie. Daarnaast zijn er de vele onzekerheden waardoor hij het moeilijk vindt om positief te adviseren. Een ander lid wil zich hierbij aansluiten. Zij begrijpt de voordelen van thuisbehandeling, maar begrijpt dan niet de stelligheid dat deze behandeling alleen dient plaats te vinden bij de melanoomcentra vanwege de bijwerkingen. Dat vindt zij een contradictie. Een ander lid vindt het lastig dat de commissie achter de feiten aan loopt. Binnen de oncologie is er naar zijn mening een behoorlijk besef voor kosteneffectiviteit in het veld. De commissie BOM heeft aangegeven deze behandeling te zullen opnemen in de richtlijn. Hij zou graag willen weten hoe het Zorginstituut hier tegenaan kijkt dat het veld al op de feiten vooruit lijkt te lopen. De medewerker legt uit dat de commissie BOM kijkt of het voldoet aan de PASKWIL criteria, waarbij ze op basis van onderzoek kijken of het voor de patiënt een belangrijke toevoeging is. Kosten spelen hierbij geen rol. Daarnaast is het oordeel van de commissie BOM voorlopig positief. De voorzitter geeft aan dat het tijd is voor een tussentijdse conclusie. De commissie bevindt zich in de ongelukkige situatie dat informatie is verstrekt waarbij sprake is van veel onzekerheden en met een model voor kosteneffectiviteit dat mede op basis van advies van de WAR als onvoldoende is bestempeld. Over dit model is veel discussie geweest binnen de WAR en tussen het Zorginstituut/WAR en de fabrikant. Het is niet de eerste keer dat het zich voordoet dat er onzekerheden zijn, maar hij moet zeggen dat hij deze keer wel is geschrokken van de hoeveelheid onzekerheden en de omvang van de discussie over de methodologie.

**Zorginstituut Nederland**  
Bedrijfsdiensten  
Automatisering

**Datum**  
1 juli 2019

**Onze referentie**  
2019034571

Het is niet de rol van de commissie om de effectiviteit en kosteneffectiviteit te beoordelen. Hij vindt dan ook dat de commissie niet op de stoel van de WAR moet gaan zitten. Het is de rol van de commissie om maatschappelijk te wegen. De vraag is of de informatie waarover de commissie beschikt voldoende zekerheid biedt om te kunnen wegen. De voorzitter proeft bij alle leden grote onvrede over de mate van onzekerheid. Hij geeft aan dit even expliciet te bespreken omdat dit een openbare vergadering is en het voor alle aanwezigen duidelijk moet zijn wat de rol van de commissie is. De commissie beoordeelt niet de effectiviteit of kosteneffectiviteit maar weegt het geheel aan informatie maatschappelijk met als doel de vraag te beantwoorden of de behandeling opgenomen dient te worden in de basisverzekering. Hoe groter de onzekerheden, des te moeilijker de rol van de commissie. De voorzitter concludeert dat er gelijkwaardige alternatieven zijn, maar met een verschil in toediening en bijwerkingen. Iets wat voor de patiënt van belang kan zijn. De vraag is of de commissie dat argument doorslaggevend vindt en dat heeft hij niet gehoord. Samenvattend lijkt de commissie, gegeven de onzekerheden, zich niet voldoende zeker te voelen om een oordeel te geven. Er zijn alternatieven en een verschil in toediening acht de commissie niet van voldoende waarde om de onzekerheden te accepteren. Het advies van de commissie zou moeten luiden dat dabrafenib in combinatie met trametinib niet opgenomen zou moeten worden in de basisverzekering vanwege de onzekerheden in effectiviteit en kosteneffectiviteit. De voorzitter vraagt of de leden zich in dit advies kunnen vinden. De commissie kan zich hierin vinden. De voorzitter vraagt vervolgens of er nog verbijzonderingen nodig zijn. Een lid heeft een vraag in het geval dit het definitieve advies zal zijn. De fabrikant gaf aan samen met het veld nog aan het leren te zijn. Hij vraagt zich af wat dit betekent voor de patiënten in studieverband al dan niet gefinancierd door de fabrikant. Hij geeft aan dat er nu misschien geen antwoorden gegeven kunnen worden, maar hij vraagt zich af of dit iets is wat misschien in het advies aan de orde zou kunnen komen. De voorzitter licht toe dat de commissie de gewoonte heeft om het vergoedingsadvies

gepaard te laten gaan met andere adviezen. Uit de discussie heeft hij twee zaken gehaald die van belang lijken. Namelijk het bericht aan het Zorginstituut en de WAR dat de commissie het lastig vindt om een weging te maken in geval er grote onzekerheden zijn. Een tweede die hij gehoord heeft gaat over internationale samenwerking. Waarbij de commissie van mening is dat het prettig zou zijn wanneer de verschillen in beoordelingen tussen landen in de toekomst kleiner worden. Hij weet dat het Zorginstituut hiermee al serieus bezig is. Een lid vraagt wie een eventuele vervolgstudies betaalt. De voorzitter geeft aan dit niet te weten, het lid ook niet. Een fabrikant heeft belang bij dergelijke vervolgstudies en heeft dan ook een rol. De voorzitter concludeert dat partijen dit advies hebben gehoord en hiermee vooral verder aan de slag moeten gaan. Een ander lid geeft aan dat het wel duidelijk moet zijn dat het voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk en dat dat het vertrekpunt is geweest voor de discussie. Er is een statistisch significant verschil gevonden voor recidievrije overleving. De commissie kijkt ook naar overleving en of er alternatieven zijn. Een ander lid voegt toe dat de commissie de afweging heeft gemaakt in hoeverre orale toediening een reden is om onzekerheden te accepteren. De commissie ziet voordelen maar ook onzekerheden rondom het slikken van pillen door patiënten. De voorzitter is het eens met deze toevoeging, daarnaast is er ook sprake van veel bijwerkingen. Een lid geeft aan dat hij het zich maar moeilijk kan voorstellen dat er geen compliance is bij een levensbedreigende ziekte zoals melanoom. Een lid reageert dat hij veel anekdotes kent die een ander beeld schetsen. De voorzitter sluit het agendapunt met de conclusie dat het advies is geformuleerd en dat het secretariaat het zal uitwerken tot een schriftelijk advies welke voorgelegd zal gaan worden aan de leden zodat zij op de specifieke formuleringen kunnen reageren.

**Zorginstituut Nederland**  
Bedrijfsdiensten  
Automatisering

**Datum**  
1 juli 2019

**Onze referentie**  
2019034571

## **5 Rondvraag en sluiting**

Er zijn geen vragen voor de rondvraag. De voorzitter sluit de vergadering en dankt de sprekers, de leden en de overige aanwezigen. Hij begrijpt het dat het niet het advies is waarop partijen hoopten, maar hij hoopt dat hij voldoende duidelijk heeft kunnen maken waarom de commissie tot dit advies gekomen is.

## Bijlage 1 Presentatie




Zorginstituut Nederland

# Dabrafenib in combinatie met trametinib (Tafinlar® en Mekinist®)

Sluisgeneesmiddel

| Van goede zorg verzekerd |





## Adjuvante behandeling van melanoom

Melanoom  
Opeenhoping van pigmentcellen → kankercellen  
Sterke neiging tot metastasering

Stadium III  
De kanker is uitgezaaid naar de lymfeklieren of er zijn satelliet of in-transit uitzaaiingen  
BRAF V600 mutatie (50%)

Beloop  
Kans op genezing door alleen chirurgie → ± 50%.  
5-jaars overleving 93% bij IIIA, 83% bij IIIB, 69% bij IIIC en 32% bij IIID.

2

Bron afbeeldingen: [www.kanker.nl](http://www.kanker.nl)

## Bijlage 1 Presentatie



### Huidige behandeling

Adjuvant: verkleint het risico op terugkeer van de kanker (aanvulling op chirurgie)

#### Nederlandse richtlijn

Adjuvante behandeling wordt niet geadviseerd

#### Commissie BOM

Nivolumab (bij stadium IIIB/C) en pembrolizumab (stadium III)  
(beide niet specifiek voor BRAF V600)

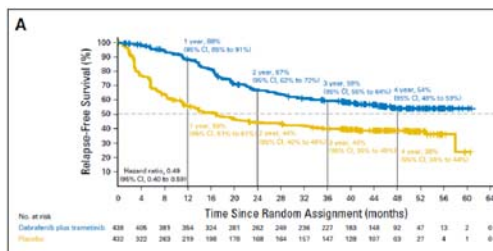
#### **Werkingsmechanisme**

Dabrafenib en trametinib zijn tyrosinekinaseremmers, waardoor ze doelgericht de groei van kanker remmen. Trametinib remt hierbij een ander enzym dan dabrafenib.

3



### Gunstige effecten



Recidiefvrije overleving (RFS)  
Klinisch relevant effect.

(Hazard Ratio 0,49; 95% BI 0,40 – 0,59).

Mediane RFS met **D+T** na 44 mndn nog niet bereikt;  
**placebo** 16,6 maanden (95%-BI 12,7-22,1)

#### Algehele overleving

Nog niet bekend of dit tot verbetering van de algehele overleving:

Interim-analyse: 3-jaars overleving: D+T 86% (95% BI 82-89); placebo 77% (95% BI 72-81) [niet statistisch significant].

#### Kwaliteit van leven

Geen verschil in kwaliteit van leven

4

## Bijlage 1 Presentatie



### Ongunstige effecten

Risico op graad 3-4 ongunstige effecten 41% dabrafenib + trametinib ten opzichte van 14% in de placebo arm (hypertensie, koorts, vermoeidheid, beschadiging levercellen).

In de interventie arm stakte 26% door aan de behandeling gerelateerde bijwerkingen en 3% in de placebo arm.

### Onzekerheden

- Er is nog weinig bekend over het effect op algehele overleving (secundaire analyse eind 2022)
- De resultaten van dabrafenib + trametinib zijn niet goed te vergelijken met nivolumab en pembrolizumab, omdat de patiëntpopulaties sterk verschillen.
- Onduidelijk of doelgerichte therapie met dabrafenib + trametinib beter is dan inzet immunotherapie bij BRAF gemuteerd melanoom.

5



### Kosten(effectiviteit)

- Budget impact:
  - Kosten behandeling per patiënt: €96.600 (waarvan €48.100 dabrafenib en €48.500 trametinib)
  - Totale budget impact **€6 tot 18M**: brede range door onzekerheid marktpenetratie
- Ziekte last 0,48: referentiewaarde van €50.000/QALY van toepassing
- Registratiehouder rapporteert een kosteneffectiviteitsratio van **€8.600/QALY** ten opzichte van placebo
- Zorginstituut Nederland heeft **onvoldoende vertrouwen** in deze schatting

6



## Bijlage 1 Presentatie



### Kosten(effectiviteit)

- Analyse is van onvoldoende kwaliteit
- Belangrijkste onzekerheden:
  - Transitiekansen metastasering op afstand na lokaal recidief onzeker
  - Onduidelijkheid productiviteitskosten
  - Data algehele overleving immatuur
  - Uitkomsten niet gevalideerd door (klinische) experts
  - Gevoeligheidsanalyses incompleet
  - Kosten van de 1<sup>e</sup> lijnsbehandeling in de gemetastaseerde fase zijn onverklaarbaar hoger voor de placebo arm ten opzichte van de dabrafenib/trametinib arm

7



### Gepast gebruik

Zoals bij alle sluismiddelen zal het Zorginstituut het gepast gebruik evalueren.

### Conclusies

Dabrafenib in combinatie met trametinib voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk voor de adjuvante behandeling van volwassen patiënten met melanoom in stadium III met ECOG 0-1 status, lymfekliermetastase >1mm met een BRAF V600E of BRAF V600-K mutatie, na complete resectie.

De farmaco-economische evaluatie is van onvoldoende kwaliteit. De totale budget impact is minimaal €6 en maximaal €18 miljoen.

8

**Inspraaknotitie adviescommissie pakket****dabrafenib / trametinib (BRAf / MEK) bij adjuvant stadium 3 melanoom**

Mijn naam is Koen van Elst, voorzitter van de Stichting melanoom. Ik ben zelf melanoom patiënt, stadium IIIB en ik heb meegedaan met de klinische registratiestudie naar BRAf / MEK remmers waarop de markttoelating van deze combi voor adjuvant stadium 3 melanoom, waar het vandaag over gaat, in de EU is gebaseerd. Ik lootte helaas placebo-arm en binnen 8 maanden kreeg ik een recidief. Na een operatie (complete lymfeklierdissectie) stroomde ik in een tweede adjuvante trial met immunotherapie (nivolumab / ipilimumab). Op dit moment gaat het goed met mij. Ik ben full time aan het werk, ook tijdens de behandeling kon ik aan het werk blijven.

Als ik terugkijk op die tijd moet ik bekennen dat ik een gat in de lucht sprong toen mijn oncologisch chirurg in het Radboudumc mij, als een donderslag bij heldere hemel, mededeelde dat ik in aanmerking kwam voor een trial met BRAf-MEK remming bij melanoom, de Combi-AD studie. Het vooruitzicht om als 35-jarige jonge vader van drie kinderen – rekening houdend met de standard-of-care in die tijd: wait-and-see - te moeten leven met een 10 jaars overlevingskans van slechts 46% heeft zeer veel impact op mijn kwaliteit van leven gehad. Dit is voor toekomstige patiënten – zo blijkt nu achteraf – dankzij de intrede van o.a. BRAf-MEK remming zeer sterk verbeterd en dit is voor de maatschappij – ik spreek namens de melanoompatiënt in NL – van zeer groot belang.

**Resultaten ZINL rapporten**

ZINL concludeert dat de combinatie therapeutische meerwaarde heeft t.o.v. placebo.

De mediane progressievrije overleving neemt toe met maar liefst 2 jaar en 7 maanden (van 17 maanden bij placebo tot minimaal 44 maanden bij de combi). Dergelijke cijfers horen we maar zelden in de oncologie.

De OS bedraagt na 31 maanden 77% in de placebo en 86% in de behandelarm. De mediane OS is nog niet bereikt. Het zal nog een flinke tijd duren voordat die wel bereikt is. Als patiënten recidiveren krijgen ze vervolgbehandelingen, tot nu toe het geval in 42% in de controlegroep tegen 28% in de behandelarm, waarbij het onduidelijk is wat uiteindelijk de grootste bijdrage levert aan de OS winst. Met die onzekerheid zullen we moeten leven.

De behandeling met BRAf-MEK kent bijwerkingen maar die zijn acceptabel en van tijdelijke aard en leiden niet tot verlaging van kwaliteit van leven: die is in beide armen gelijk. De ervaring opgedaan in studies en het compassionate use programma leert dat veel patiënten hun dagelijkse leven (inclusief werk) redelijk kunnen voortzetten tijdens het jaar behandelen maar zeker daarna.

**Plaats van de behandeling.**

Tot voor kort was de enige optie voor stadium 3 melanoom afwachten tot de tumor terug zou komen. Melanoom is nog steeds een ziekte met een slecht beloop: de gemiddelde leeftijd bij diagnose is relatief laag (51 jaar gemiddeld), het gaat om patiënten in de kracht van hun (vaak werkzame) leven.

Niets doen resulteert in terugkeer van de tumor binnen een jaar in 40% van de patiënten. Er is wel vervolgbandeling mogelijk maar de helft van de patiënten met uitgezaaid, inoperabel melanoom overlijdt alsnog binnen 5 jaar.

Om terugkeer van de tumor in stadium 3 patiënten flink te vertragen (of te voorkomen) is er naast BRAF/MEK remmers ook immunotherapie met nivolumab of met pembrolizumab mogelijk. Deze middelen zijn geregistreerd en hebben (net als BRAF-MEK remming) een positief CIEBOM advies, met dat verschil dat deze middelen middels een financieel arrangement tussen fabrikant en de minister, direct opgenomen konden worden in het pakket. De melanoom richtlijn wordt op dit moment herzien en alle drie de opties zullen daar een plaats krijgen.

Er is een klein deel van de patiënten die per se op BRAF/MEK zijn aangewezen omdat ze niet voor immunotherapie in aanmerking komen (o.a. patiënten met auto-immuunziekten zoals reuma of getransplanteerden). Voor het merendeel van de patiënten beschouwt de beroepsgroep adjuvant dabrafenib / trametinib en immunotherapie (nivolumab of pembrolizumab) qua effectiviteit als gelijkwaardig. De bijwerkingen verschillen wel: BRAF/MEK geeft meer acute, maar voorbijgaande bijwerkingen, bij immunotherapie is de kans op late en onomkeerbare schade aanwezig (o.a. problemen met de schildklier, blijvende vitiligo). Ook de route van toediening verschilt: BRAF/ MEK is oraal, immunotherapie een infuus een keer per 3 of 6 weken.

Welke patiënten voor welke therapie in aanmerking komen, wordt door de behandelaars in samenspraak met de patiënt bepaald, rekening houdend met bijwerkingen profiel en de voorkeur van de patiënt voor dagelijks orale therapie of een 3-6 wekelijks infuus. Het openhouden van de keuze is voor patiënten van zeer groot belang.

Omdat de producten in hetzelfde tijdsframe ontwikkeld zijn, is er geen head-to-head vergelijking uitgevoerd. Dat zal vermoedelijk ook niet gaan gebeuren: een dergelijk studie vraagt veel patiënten en een lange follow-up tijd. Tegen de tijd dat de uitkomsten daarvan beschikbaar zijn is er vermoedelijk al weer iets nieuws en beters onder de zon. De beroepsgroep zal de gegevens van stadium 3 patiënten opnemen in het al bestaande DMTR register voor stadium 4, zodat we uit real life data wellicht kunnen leren wanneer we welk middel moeten inzetten. Vanuit het oogpunt de juiste inzet van de combinaties en het waarborgen van kwaliteit benadrukken wij dat deze combinaties alleen ingezet moeten worden in een van de 14 bestaande melanoom expert centra.

### **Kosten**

De behandeling lijkt met een 21000 per qaly behoorlijk kosteneffectief. ZINL merkt op dat de KE analyse onvolkomenheden bevat maar we nemen aan dat de KE in elk geval onder de 80000 (tachtigduizend) zal liggen. Vanwege de hoge prijs van de combinatie vinden we echter dat, ondanks de meerwaarde en de gunstige KE, er toch over de prijs onderhandeld moet worden.

Omdat immunotherapie volgens behandelaars op dit moment inmiddels de gouden standaard is geworden zal de invoering van BRAF/MEK met relatief weinig extra kosten gepaard gaan; het zal simpelweg een deel van de, eveneens kostbare immunotherapie verdringen.

### **Slotconclusie**

Tot slot, dit dossier heeft om diverse redenen behoorlijk vertraging opgelopen: de marktoelating in Europa vond al plaats in juli 2018, dat is bijna een jaar geleden. De combinatie is in diverse landen, zelfs in het strenge en trage UK al beschikbaar. Bovendien levert het voor patiënten een toename van 2 jaar en 7 maanden in progressievrije overleving. We vragen de ACP om dit dossier zo snel mogelijk door te sturen naar VWS met het advies om prijsonderhandelingen te voeren. Prijsonderhandelingen in de sluis zijn bedoeld om met economische onzekerheid om te springen. Het dossier heeft al genoeg vertraging opgelopen en het is de hoogste tijd dat ook de Nederlandse patiënten toegang tot deze behandeling krijgen.

## Bijlage 3

*Inspreken ACP – tekst 5 minuten*

Beste ACP leden,

Aanvullend op onze ingestuurde reactie, maak ik ook graag van de gelegenheid gebruik om in te spreken tijdens deze ACP-vergadering.

De behandeling van melanoom is sterk in ontwikkeling. Eén van de nieuwste ontwikkelingen is de adjuvante behandeling van stadium 3 patiënten om progressie naar stadium 4, metastases te voorkomen. De behandeling van melanoom is complex. Juist omdat er nieuwe behandelopties zijn, is nog niet alles uitgekristalliseerd, samen met het veld zijn we nog aan het leren. Dit is de 1<sup>e</sup> adjuvante therapie, met de meest mature data, die wordt beoordeeld door het Zorginstituut voor de melanoomindicatie. Vandaag ligt de vraag voor, of deze adjuvante therapie wel/of niet voor vergoeding in aanmerking moet komen.

We hebben het hier over een **effectieve orale combinatietherapie** (BRAF/Mek remmer), waarmee de **relatieve kans op recidief en uitzaaiingen wordt gehalveerd**. 54% van de stadium III B-RAF gemuteerde melanoompatiënten leeft na 4 jaar nog zonder terugkeer van de ziekte.

Het beschikbaar komen van deze orale therapie is belangrijk. Hiermee wordt een keuze geboden aan arts en patiënt voor adjuvante behandeling. Zodat de best mogelijke behandelstrategie kan worden ingezet. Passend bij de individuele stadium III melanoompatiënt. **De commissie BOM heeft al in december vorig jaar een positief advies afgegeven** over het gebruik van deze orale combinatietherapie. De beroepsgroep (de NVMO en Win-O) zal ook deze orale adjuvante therapie opnemen in de nieuwe richtlijnen, zoals wij deze week van het bestuur hebben vernomen.

We zijn zorgvuldig geweest in het uitvoeren van de kosten-effectiviteitsanalyses. De structuur van dit internationaal geaccepteerde model is ontwikkeld om deze zo goed mogelijk te laten aansluiten bij de meest recente inzichten van de klinische praktijk. Vervolgbehandelingen zijn in lijn met deze inzichten, zo goed mogelijk gemodelleerd. Als gevolg hiervan zijn het model en de structuur erg uitgebreid en complex. Ditzelfde model is ook gebruikt in de assessments van andere landen, en hoewel niet altijd zonder discussie, **wél** allen met een positieve uitkomst, waaronder Zweden, Canada, UK en Schotland. Het verschil in uitkomst tussen de internationale ICER's en die van Nederland is het gevolg van lokale adaptatie, waarbij de validatie is uitgevoerd door Nederlandse experts. De ICER blijft **ruim onder de relevante drempelwaarde voor kosteneffectiviteit en is in lijn met wat we in de andere internationale evaluaties zien**.

Over het algemeen zijn we in de oncologie gewend aan andere, veelal hogere ICER's. Een lagere ICER roept in deze beoordeling vragen op. Het effect van de therapie weegt hier zwaar en het is dan ook belangrijk om te kijken naar 'wat wordt bespaart'. Het is goed te verklaren waarom de ICER voor deze adjuvante therapie zo laag uitvalt. Door 1 jaar adjuvante behandeling krijgt de helft van de patiënten géén progressie van de ziekte en komt dus ook niet in de gemetastaseerde fase – stadium 4- terecht, waar de kans op overlijden groot is. De hoge zorgkosten van de chronische behandeling in stadium 4 worden dus voorkomen door eerder en korter systemisch te behandelen in stadium 3. Dit verklaart het kostenverschil in het model van deze orale therapie versus placebo.

Omdat het hebben van een behandelkeuze belangrijk is voor artsen en patiënten heeft Novartis de afgelopen 6 maanden deze orale adjuvante therapie alvast ter beschikking gesteld. Terwijl hier nog géén financiële vergoeding tegenover staat. Deze investering wordt gedaan omdat Novartis een alternatief wil bieden. Voor sommige patiënten is deze orale therapie slechts de enige optie en zonder beschikbaarheid is er dus geen keuze. Met deze orale therapie wordt naast de IV-optie van immunotherapie een behandeloptie geboden die de arts en patiënt in staat stelt een **passende afweging** te maken, ook met het oog op **mogelijke bijwerkingen** en **contra-indicaties**.

In samenwerking met alle veldpartijen wordt al jaren een actieve bijdrage geleverd aan het Nederlands Melanoom (DMTR)-register. Vanaf 1 juli as. worden ook deze nieuwe adjuvante behandelopties opgenomen in dit waardevolle register en klinische effecten, gepast gebruik en daadwerkelijke kosten geëvalueerd. Deze infrastructuur ligt er dus al.

Sinds 2016 zijn er **decentrale financiële afspraken** die een substantiële korting vertegenwoordigen. Ook deze adjuvante indicatie is hierin al opgenomen. Contracten zijn afgesloten met alle melanoomcentra in Nederland. De informatie hierover kunnen we met het ministerie van VWS delen.

Tot slot, zoals vandaag al is aangegeven, de budgetimpact is relatief beperkt voor deze therapie bij opname in het verzekerde pakket.

Wij hopen dat u hiermee voldoende argumenten heeft om tot een positief oordeel te komen. Zodat ook deze orale adjuvante therapie zo snel mogelijk onderdeel kan gaan uitmaken van vergoede zorg. Een belangrijke optie erbij voor patiënten en een stap vooruit in de ontwikkeling van melanoombehandeling in Nederland.

Judith Ladestein  
Pricing & Market Access manager  
Novartis B.V.