



> Retouradres Postbus 320, 1110 AH Diemen

Minister voor Medische Zorg en Sport  
Postbus 20350  
2500 EJ 'S-GRAVENHAGE

2020021411

Datum 4 juni 2020  
Betreft Pakketadvies dabrafenib/trametinib

**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. J.E. de Boer  
T +31 (0)6 215 833 54

**Onze referentie**

2020021411

Geachte heer van Rijn,

Zorginstituut Nederland heeft de herbeoordeling van de farmaeconomische analyse van dabrafenib in combinatie met trametinib (Tafinlar®/Mekinist®) bij de adjuvante behandeling van volwassen patiënten met stadium III melanoom afgerond. Op basis van deze herbeoordeling adviseren wij u deze combinatiebehandeling na een prijszonderhandeling op te nemen in het basispakket. In deze brief lichten wij ons advies toe.

**Voorgeschiedenis**

U plaatste dabrafenib in combinatie met trametinib in de pakketsluit voor dure geneesmiddelen voor de indicatie als adjuvante behandeling na volledige chirurgische behandeling van stadium III melanoom met een BRAF V600E/V600K-mutatie bij volwassen patiënten met ECOG 0-1 status en lymfekliermetastase >1 mm. Op 28 augustus 2019 hebben wij u reeds een eerste advies toegezonden over deze combinatietherapie. Het Zorginstituut adviseerde u op dat moment dabrafenib/trametinib niet op te nemen in het pakket. De combinatie voldeed weliswaar aan het wettelijk criterium 'stand van de wetenschap en praktijk, maar het Zorginstituut kon u geen advies geven over een eventuele prijszonderhandeling. De kosteneffectiviteitsanalyse die de fabrikant had aangeleverd was namelijk van onvoldoende kwaliteit. Hierdoor kon het Zorginstituut geen realistische schatting van de kosteneffectiviteit geven.

**Herbeoordeling**

Inmiddels heeft de registratiehouder een nieuwe farmaco-economische analyse aangeleverd. Op basis hiervan concludeert het Zorginstituut, na advisering door de Wetenschappelijke Adviesraad, dat de analyse nu voldoende is en geschikt om een realistische inschatting van de kosteneffectiviteit te maken. Bij een referentiewaarde van 50.000 euro/QALY die van toepassing is bij de ziektelast is de adjuvante behandeling met dabrafenib/trametinib kosteneffectief ten opzichte van afwachten (placebo). Tot voor kort bestond er namelijk nog geen farmaceutische behandeling voor patiënten in de adjuvante setting. De ICER zal zich waarschijnlijk tussen de €13.127 en €23.967 bevinden.

De behandelkosten van dabrafenib/trametinib zijn bijna € 97.000,- per patiënt per behandeling uitgaande van de vraagprijs van de fabrikant. Toepassing van

dabrafenib plus trametinib bij de genoemde indicatie zal gepaard gaan met meerkosten die we ramen tussen € 6 en € 28 miljoen in het derde jaar na opname in het pakket. Deze ruime raming reflecteert de onzekerheid over de marktpenetratie ten opzichte van immuuntherapie. De ondergrens van de raming is de mening van de beroepsgroep.

**Zorginstituut Nederland**  
Bedrijfsdiensten  
Automatisering

**Datum**  
4 juni 2020

**Onze referentie**  
2020021411

### **Pakketadvies**

Het Zorginstituut vindt het belangrijk dat de combinatie van dabrafenib/trametinib voor de beoordeelde indicatie op basis van deze herbeoordeling snel beschikbaar komt: het gaat om een effectieve therapie, die voor een deel van de patiënten met een contra-indicatie voor immunotherapie een uitkomst is (voor 5-10%). Het Zorginstituut adviseert u om te onderhandelen over de prijs van deze combinatietherapie, omdat de gehanteerde referentiewaarde voor kosteneffectiviteit om een aantal redenen in dit geval te hoog is.

In verband met de onzekerheid over de overlevingswinst zou in de onderhandeling mogelijkheden zoals pay-for-performance en pay for proof overwogen kunnen worden. We wijzen u hiervoor op 2 onzekerheden: Ten eerste is het namelijk nog onduidelijk of de behandeling leidt tot overlevingswinst in vergelijking met afwachten. Daarbij heeft de beroepsgroep in de tweede plaats de beschikking over andere, recent beschikbaar gekomen middelen (immunotherapie met nivolumab of pembrolizumab) om het merendeel van deze patiëntengroep te behandelen (90-95%). Het is nog onduidelijk of deze combinatietherapie effectiever is dan deze twee adjuvante behandelingen. Overige overwegingen betreffen het competitieve landschap, waarin binnenkort meerdere nieuwe middelen worden verwacht en de constatering dat ervan mag worden uitgegaan dat een groot deel van de investeringen reeds door de fabrikant zijn terugverdiend, omdat beide middelen uit de combinatie al op de markt zijn voor andere indicaties.

### **Gepast gebruik**

De beroepsgroep beschikt over een melanoomregister (DMTR) waarin alle gegeven verzameld zullen worden, zodat ook de behandeluitkomsten op langere termijn vervolgd kunnen worden en gerapporteerd aan het Zorginstituut. Wij zullen dit actief uitvragen bij het bestuur van het melanoomregister. Met de beroepsgroep zullen we deze behandeluitkomsten verder bespreken in het licht van de inzet van de geneesmiddelen binnen het dan geldende behandellandschap van de melanoombehandeling.

### **Evaluatie**

Indien de combinatietherapie dabrafenib/trametinib in het verzekerde pakket zal instromen, zal het Zorginstituut het gebruik actief gaan volgen, zoals we hierboven beschreven bij het kopje gepast gebruik.

Wij zullen u uiterlijk in 2023 informeren over onze bevindingen.

Zorginstituut Nederland kijkt o.a. naar de volgende punten in de context van het behandellandschap:

- De overeenkomst van de oorspronkelijke schatting van het aantal patiënten met het feitelijk behandelde aantal;
- De kostenontwikkeling ten opzichte van de oorspronkelijke raming.
- De inzet van gepast gebruik afspraken.


Indien uit deze monitoring signalen naar voren komen die sterk afwijken van de huidige raming kan dit aanleiding zijn voor het Zorginstituut om met de beroepsgroep in gesprek te gaan over de inzet van het geneesmiddel dan wel opnieuw de positie van dabrafenib/trametinib te beoordelen.

**Zorginstituut Nederland**  
Bedrijfsdiensten  
Automatisering

**Datum**  
4 juni 2020

**Onze referentie**  
2020021411

Hoogachtend,

  
Sjaak Wijma  
*Voorzitter Raad van Bestuur*



Farmacotherapeutisch rapport dabrafenib in combinatie met trametinib (Tafinlar® icm Mekinist®) bij de adjuvante behandeling van volwassen patiënten met melanoom in stadium III met een BRAF V600-mutatie, na complete resectie

Onderdeel van de initiële beoordeling van specialistische geneesmiddelen

Datum 28 mei 2019  
Status Definitief



## Colofon

Volgnummer	2019008130
Contactpersoon	mevr. J.E. de Boer, arts niet praktiserend, secretaris JBoer@zinl.nl
Auteur(s)	mevr. M. Nederlof
Afdeling Team	Sector Zorg, afdeling Pakket Oncologie



## Inhoud

### **Colofon 1**

### **Samenvatting 5**

### **Afkortingen 7**

### **1 Inleiding 9**

1.1 Achtergrond 9

1.2 Vraagstelling literatuuronderzoek 12

### **2 Zoekstrategie & selectie van geschikte studies 15**

2.1 Zoekstrategie 15

2.2 Databases & websites 15

2.3 Selectiecriteria 15

### **3 Resultaten 17**

3.1 Resultaten literatuursearch 17

3.2 Gunstige effecten 18

3.3 Ongunstige effecten 31

3.4 Ervaring 36

3.5 Toepasbaarheid 36

3.6 Gebruiksgemak 37

3.7 Eindconclusie therapeutische waarde 38

### **4 Stand van de wetenschap en praktijk 41**

### **5 Literatuur 43**

### **Bijlage 1: Overzicht geïncludeerde studies 45**

### **Bijlage 2: Overzicht geëxcludeerde studies 47**

### **Bijlage 3: Overzicht gebruikte richtlijnen en standaarden 49**



## Samenvatting

In dit farmacotherapeutisch rapport beschrijft Zorginstituut Nederland de inhoudelijke beoordeling van de therapeutische waarde van dabrafenib in combinatie met trametinib bij de adjuvante behandeling van volwassen patiënten met melanoom in stadium III met een BRAF V600-mutatie, na complete resectie. Dabrafenib in combinatie met trametinib is daarbij vergeleken met placebo en pembrolizumab (voor stadium III) en nivolumab (voor stadium IIIB/C) op de criteria gunstige effecten, ongunstige effecten, ervaring, toepasbaarheid en gebruiksgemak. Het Zorginstituut heeft zich hierbij laten adviseren door haar Wetenschappelijke Adviesraad (WAR).

In één direct vergelijkende gerandomiseerde dubbelblinde fase III studie is een klinisch relevant effect van dabrafenib in combinatie met trametinib, bij de adjuvante behandeling van melanoom in stadium III met ECOG status 0-1, lymfekliermetastase >1mm en een BRAF V600E of BRAF V600K-mutatie, na complete resectie, op recidiefvrije overleving aangetoond in vergelijking met placebo. Het effect, met een hazard van 0,49 is aanzienlijk en voldoet aan de PASKWIL-criteria die de behandelaren hanteren voor een positief advies over de behandeling. De mediane recidiefvrije overleving was 17 maanden in de placebo-arm, maar was bij een mediane follow-up van 44 maanden nog niet bereikt in de dabrafenib + trametinib arm. Er is nog niet bekend of dit tot een verbetering van de algehele overleving leidt. Er lijkt een verschil te ontstaan in het voordeel van dabrafenib + trametinib (HR 0,57; 3-jaarsoverleving 86% vs 77% [niet statistisch significant]), maar dit is gebaseerd op een interimanalyse. De kwaliteit van leven lijkt niet verschillend van placebo.

Graad 3-4 ongunstige effecten gerelateerd aan de behandeling treden klinisch relevant vaker op bij dabrafenib + trametinib ten opzichte van placebo. Daarnaast is er sprake van een klinisch relevante verhoging van het risico op staken van de behandeling met dabrafenib + trametinib. In relatie tot de gunstige effecten van dabrafenib + trametinib zijn de ongunstige effecten acceptabel. Voor een deel van de patiënten zal de inzet van de adjuvante therapie geen voordeel opleveren, aangezien zich toch een recidief ontwikkelt.

Het Zorginstituut kan op basis van de beschikbare onderzoeken geen voorkeur uitspreken of dabrafenib + trametinib beter is dan de inzet van nivolumab of pembrolizumab bij een BRAF gemuteerd melanoom.

De ervaring met dabrafenib, trametinib, nivolumab en pembrolizumab is voldoende. De toepasbaarheid van de combinatie dabrafenib/trametinib is acceptabel en gelijkwaardig aan nivolumab en pembrolizumab. Dabrafenib in combinatie met trametinib is in tegenstelling tot nivolumab en pembrolizumab een orale toediening, waar sommige patiënten de voorkeur aan kunnen geven. Bij inzet van adjuvante therapie zal er wel meer monitoring nodig zijn en dient er een BRAF V600-test te worden afgenomen om de mutatie aan te tonen.

Dabrafenib in combinatie met trametinib voldoet aan de 'stand van de wetenschap en praktijk' bij de adjuvante behandeling van patiënten met melanoom in stadium III met ECOG 0-1, lymfekliermetastase >1mm met een BRAF V600E of BRAF V600K-mutatie, na complete resectie.

DEFINITIEF | Farmacotherapeutisch rapport dabrafenib in combinatie met trametinib (Tafinlar® icm Mekinist®) bij de adjuvante behandeling van volwassen patiënten met melanoom in stadium III met een BRAF V600-mutatie, na complete resectie | 28 mei 2019

*De bespreking van dit farmacotherapeutisch rapport is door de Wetenschappelijke Adviesraad van Zorginstituut Nederland afgerond in haar vergadering van 27 mei 2019 en de gegevens zullen worden verwerkt in het Farmacotherapeutisch Kompas.*

## Afkortingen

AJCC	American Joint Committee on Cancer
cieBOM	Commissie Beoordeling Oncologische Middelen
DMFS	Afstandsmetastasevrije overleving
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EMA	European Medicines Agency
EPAR	European Public Assessment Report
ERK	Extracellulair signaalgeruleerd kinase
ESMO	European Society for Medical Oncology
FAMMM	Familiaal Atypical Multiple Mole-Melanoma syndroom
HR	Hazard ratio
IFN	Interferon
ITT	Intention to treat
MEK	Mitogeen geactiveerde extracellulair signaalgeruleerd kinase
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NVMO	Nederlandse Vereniging voor Medische Oncologie
OS	Algehele overleving
RFS	Recidiefvrije overleving
TNM	Tumor Node Metastasis



# 1 Inleiding

## 1.1 Achtergrond

### 1.1.1 *Pathofysiologie aandoening*

Het melanoom van de huid is een plaatselijke opeenhoping van pigmentcellen in de huid die veranderd zijn in kankercellen.<sup>[1]</sup> Het is de minst voorkomende vorm van huidkanker, maar het heeft een sterke neiging tot metastasering en de hoogste mortaliteit in vergelijking met andere typen huidkanker.<sup>[2, 3]</sup> Er wordt onderscheid gemaakt tussen het superficieel spreidend, nodulair, acrolentigineuze en lentigo maligna melanoom.<sup>[4]</sup>

Een hoge mate van intermitterende zonblootstelling (bijv. zonnebaden, watersporten, zonvakanties), zonverbranding en zonnebankgebruik vergroten het risico op melanoom.<sup>[3, 5, 6]</sup> Fenotypische kenmerken die gerelateerd zijn aan een verhoogd risico op melanoom zijn een totaal aantal naevi > 100, atypische naevi > 5, een licht en pigmentarm huidtype, rode of blonde haarkleur, blauwe ogen, sproeten, actinische schade/lentigines en basaal- of plaveiselcelcarcinoom in de voorgeschiedenis.<sup>[3, 7]</sup> Eerstegraadsverwanten van melanoom patiënten in families met het Familial Atypical Multiple Mole-Melanoma syndroom (FAMMM syndroom) hebben een sterk verhoogd risico hebben op melanoom (het lifetime-risico is 70%). Het FAMMM syndroom wordt voornamelijk veroorzaakt door een mutatie in het CDKN2A gen.<sup>[3, 4]</sup>

Bij ongeveer 50% van de patiënten met melanoom is er sprake van een BRAF mutatie. De meest frequente mutatie in het BRAF gen in melanoom is de mono nucleotide punmutatie in exon 15 ter plaatse van codon 600 (CTG), die er toe leidt dat valine (V) wordt vervangen door glutaminezuur (Glu) (V600E) of arginine (V600K).<sup>[3, 8]</sup> Ongeveer 80% van de BRAF-mutaties betreft een BRAF V600E mutatie, 16% een V600K mutatie en in 3% van de gevallen een V600D/V600R mutatie.<sup>[9]</sup> Bij de overige patiënten is een non-V600 mutatie geconstateerd.<sup>[9]</sup>

### 1.1.2 *Symptomen*

Veelal wordt de ABCDE methodiek gebruikt om een melanoom te herkennen en van een (moeder)vlek te onderscheiden, waarbij gekeken wordt of er sprake is van een asymmetrische vorm (A), onregelmatige of niet duidelijke afgelijnde rand (B), een variatie in kleur (C), een relatief grote diameter (D) en of de (moeder)vlek jeukt, bloedt of verandert (E).<sup>[1]</sup> Verder wordt er gekeken of er sprake is van een 'ugly duckling sign', dat wil zeggen of de moedervlek afwijkt van andere moedervlekken van de patiënt.<sup>[4]</sup> De meeste melanomen ontwikkelen zich echter niet uit een pre-existente atypische moedervlek, maar de novo.<sup>[4]</sup>

Melanomen kunnen op alle plaatsen voorkomen, maar de meest gebruikelijke plaats is de huid. Bij vrouwen komt melanoom wat vaker voor op de benen; bij mannen op de romp.<sup>[1]</sup> Een patiënt met melanoom kan klachten hebben van jeuk, bloedinkjes of wondjes in het gezwel.<sup>[10]</sup>

### 1.1.3 *Incidentie / Prevalentie*

In 2016 was de incidentie 6.588 gevallen per jaar. De prevalentie was 40.680 en het komt iets vaker voor bij vrouwen (56%) dan bij mannen, voornamelijk bij de leeftijd tussen de 50 en 75 jaar. De incidentie is de laatste jaren gestegen.<sup>[11]</sup> Deze toename kan veroorzaakt zijn door overdadige en intermitterende blootstelling aan zonlicht in de jeugd bij personen met een blanke huid en mogelijk door andere bronnen van UV straling, zoals via de zonnebank of hoogtezon.<sup>[3]</sup>

#### 1.1.4 Ernst

De kans op herstel is groter naarmate het melanoom in een vroeger stadium wordt ontdekt en behandeld. De prognose hangt af van het stadium van de tumor. Dit wordt onder andere bepaald door de dikte van de tumor (Brewslowdikte), mitoseactiviteit en het bestaan van ulceratie of metastasering.<sup>[4]</sup> De ernst van de ziekte wordt ingedeeld volgens de stadia van de American Joint Committee on Cancer (AJCC) TNM-melanoom-stadiëring (Appendix 1).<sup>[12]</sup>

De 5-jaars overleving voor patiënten is 93% bij stadium IIIA, 83% bij stadium IIIB, 69% bij stadium IIIC en 32% bij stadium IIID. Na 10 jaar is in dezelfde volgorde nog 88%, 77%, 60% en 24% in leven.<sup>[12]</sup>

De kans op een curatieve behandeling van patiënten met een melanoom in stadium III door enkel een complete resectie is ongeveer 50%.<sup>[13]</sup>

#### 1.1.5 Standaardbehandeling / Vergelijkende behandeling.

Informatie over de standaardbehandeling voor adjuvante behandeling van volwassenen met melanoom in stadium III na complete resectie staat beschreven in de Nederlandse richtlijn melanoom van het Integraal Kankercentrum Nederland. Aangezien er recent nieuwe geneesmiddelen zijn geregistreerd voor de adjuvante behandeling van melanoom, worden naast de Nederlandse richtlijn, ook de ESMO richtlijn, NCCN richtlijn en de adviezen van de commissie BOM geraadpleegd.

##### Richtlijn melanoom (2016)<sup>[3]</sup>

In de richtlijn wordt geadviseerd om patiënten met een melanoom buiten onderzoeksverband geen systemische adjuvante behandeling te geven na initiële resectie. Er wordt specifiek benoemd dat dit ook geldt voor de adjuvante behandeling met interferon (IFN).

##### ESMO richtlijn (2015)<sup>[14]</sup>

Als adjuvante behandeling wordt bij volwassen patiënten met melanoom stadium III, na complete resectie interferon (IFN) geadviseerd. Patiënten met een microscopische regionale nodale betrokkenheid en/of primair melanoom met zweervorming hebben de meeste kans op effect van adjuvant IFN. In stadium IIIB en hoger wordt participatie in klinische trials aanbevolen.

##### NCCN richtlijn (2019)<sup>[15]</sup>

Als adjuvante behandeling na complete resectie worden de volgende opties geadviseerd: nivolumab (voor stadium IIIB/C), pembrolizumab of dabrafenib/trametinib voor patiënten met een BRAF V600 mutatie of observatie. Verder staat in voetnoten vermeld: Voor patiënten met een stadium IIIA, kan de toxiciteit van adjuvante therapie groter zijn dan het voordeel. Adjuvant dabrafenib + trametinib en pembrolizumab zijn opties voor patiënten met een stadium IIIA met schildwacht lymfeklier metastase >1mm of stadium IIIB/C. Adjuvant nivolumab is een optie voor patiënten met stadium IIIB/C.

##### Advies commissie BOM

Eind 2018 heeft de commissie BOM (cieBOM) van de Nederlandse Vereniging voor Medische Oncologie (NVMO) een voorlopig positief advies gegeven voor het toepassen van nivolumab bij stadium IIIB, IIIC of IV melanoom na volledige chirurgische resectie.<sup>[16]</sup> Tevens is een voorlopig positief oordeel voor de adjuvante behandeling met dabrafenib + trametinib afgegeven bij patiënten met een BRAF-V600E- of BRAF-V600K-gemuteerd stadium III melanoom na volledige chirurgische behandeling.<sup>[17]</sup> In april 2019 heeft de cieBOM een voorlopig positief advies gegeven voor het toepassen van pembrolizumab bij patiënten met een stadium III melanoom na volledige chirurgische behandeling.<sup>[18]</sup> Indien de data over algehele overleving

bekend zijn, geeft de cieBOM een definitief advies voor deze behandelingen.

#### Werkgroep immunotherapie Nederland voor Oncologie

De werkgroep geeft aan dat in de dagelijkse praktijk de voorkeur uitgaat naar immunotherapie voor de adjuvante behandeling van stadium III melanoom.

#### *Vergelijkende behandeling*

Aangezien er in de Nederlandse richtlijn wordt geadviseerd om geen systemische adjuvante behandeling te geven, zal dabrafenib in combinatie met trametinib worden vergeleken met placebo. Er wordt in de Nederlandse richtlijn aangegeven dat adjuvante behandeling met IFN niet wordt aanbevolen en om deze reden zal hier dus niet mee vergeleken worden. Aangezien de cieBOM een voorlopig positief advies heeft gegeven voor het toepassen van nivolumab bij stadium IIIB en IIIC na complete resectie, zal dabrafenib + trametinib voor patiënten in deze stadia ook met nivolumab worden vergeleken. In Europa is pembrolizumab onlangs geregistreerd voor de adjuvante behandeling van melanoom na complete resectie. April 2019 heeft de cieBOM een voorlopig positief advies gegeven voor deze behandeling en behoort dus nu ook tot de standaardbehandeling bij patiënten met stadium III melanoom na chirurgische resectie. Om deze reden zal dabrafenib in combinatie met trametinib tevens met pembrolizumab worden vergeleken.

#### 1.1.6 *Dabrafenib (Tafinlar®), 75 mg oraal in capsulevorm Trametinib (Mekinist®), 2 mg oraal in tabletvorm*

##### 1.1.6.1 Geregistreerde indicatie

Dabrafenib in combinatie met trametinib is geïndiceerd voor de adjuvante behandeling van volwassen patiënten met melanoom in stadium III met een BRAF V600-mutatie, na complete resectie.

##### 1.1.6.2 Dosering

De aanbevolen dosering van dabrafenib in combinatie met trametinib is 150 mg (twee capsules van 75 mg) tweemaal daags (overeenkomend met een totale dagelijkse dosis van 300 mg). De aanbevolen dosering van trametinib bij gebruik in combinatie met dabrafenib is 2 mg eenmaal daags.<sup>[19]</sup>

##### 1.1.6.3 Werkingsmechanisme

“Dabrafenib is een remmer van RAF-kinases. Oncogene mutaties in BRAF leiden tot constitutieve activering van de RAS-/RAF-/MEK-/ERK-route. Preklinische gegevens uit biochemische assays hebben aangetoond dat dabrafenib BRAF-kinases met activerende codon 600-mutaties remt (zie Tabel 1)

Tabel 1: Kinaseremmende werking van dabrafenib tegen RAF-kinases

<b>Kinase</b>	<b>Remmende concentratie 50 (nM)</b>
BRAF V600E	0,65
BRAF V600K	0,50
BRAF V600D	1,8
BRAF WT	3,2
CRAF WT	5,0

Dabrafenib toonde suppressie van een secundaire farmacodynamische biomarker (gefosforyleerde ERK) en remde celgroei van BRAF V600-mutante melanoomcellijnen, zowel in vitro als in diermodellen.

Bij patiënten met melanoom dat positief was voor de BRAF V600-mutatie leidde de

toediening van dabrafenib tot een remming van gefosforyleerde ERK in de tumor ten opzichte van baseline.

Trametinib is een reversibele, uiterst selectieve, allosterische remmer van door mitogeen geactiveerde extracellulair signaalgeruleerd kinase 1 (MEK1)- en MEK2 activering en –kinase-activiteit. MEK-eiwitten zijn bestanddelen van de extracellulair signaalgeruleerd kinase (ERK)-route. Als dusdanig remmen trametinib en dabrafenib twee kinasen in deze route, MEK en RAF, en daarom verschaft de combinatie gelijktijdige remming van de route.<sup>[19]</sup>

- 1.1.6.4 Bijzonderheden  
Op 4 december 2018 verzocht het Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport het Zorginstituut om de behandeling van dabrafenib in combinatie met trametinib te beoordelen omdat deze in de 'pakketsluit' voor intramurale geneesmiddelen zou worden geplaatst.

## 1.2 Vraagstelling literatuuronderzoek

- 1.2.1 *Vraagstelling*  
Wat is de therapeutische waarde van dabrafenib in combinatie met trametinib (Tafinlar® icm Mekinist®) bij de adjuvante behandeling van volwassen patiënten met melanoom in stadium III met een BRAF V600-mutatie, na complete resectie vergeleken met placebo en pembrolizumab (stadium III) en nivolumab (stadium IIIB/C)?
- 1.2.2 *Patiëntenpopulatie*  
Volwassen patiënten met melanoom in stadium III met een BRAF V600-mutatie, na complete resectie.
- 1.2.3 *Interventie*  
Dabrafenib in combinatie met trametinib
- 1.2.4 *Behandeling waarmee wordt vergeleken*  
Bij volwassen patiënten met melanoom in stadium III (zowel A, B als C) met een BRAF mutatie wordt vergeleken met placebo en pembrolizumab.  
Bij volwassen patiënten met melanoom in stadium IIIB en IIIC met een BRAF V600-mutatie wordt vergeleken met nivolumab.
- 1.2.5 *Relevante uitkomstmaten*  
Een cruciale uitkomstmaat voor effectiviteit is de overlevingsduur. De voorkeur gaat uit naar het meten van algehele overleving (OS).  
Aangezien de follow-up tijd voor algehele overleving zeer lang is, wordt recidiefvrije overleving (RFS) gedefinieerd als tijd van randomisatie tot hetzij ziekterecidief hetzij overlijden ongeacht oorzaak, gezien als een op zichzelf staande en tevens cruciale uitkomstmaat.

Als klinische relevantiegrens voor de winst op totale overleving bij adjuvante therapie wordt een minimaal percentage van 5% gehanteerd bij een minimale follow-up duur van 3 jaar. Indien de winst op overleving tussen de 3 en 5% ligt wordt dit ook gezien als klinisch relevant indien de hazard ratio lager is dan 0,7. Als klinische relevantiegrens voor de winst op ziektevrije overleving wordt een hazard ratio van <0,7 gehanteerd.<sup>[20]</sup>

Tevens wordt kwaliteit van leven als belangrijke uitkomstmaat beschouwd. Voor de generieke kwaliteit van leven zijn diverse instrumenten beschikbaar zoals de EQ-5D

en de RAND-36/SF-36. Voor kankerspecifieke kwaliteit van leven zijn instrumenten beschikbaar zoals de European Organisation for the Research of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30 (EORTC-QLQ C30), EORTC QOL module for melanoma (EORTC-QLQ-MEL38) en de Functional Assessment of Cancer Therapy – Melanoma (FACT-M). De EORTC-QLQ-MEL38 is nog niet gevalideerd. De FACT-M en EORTC-QLQ-C30 zijn gevalideerde vragenlijsten.<sup>[21]</sup>

De minimally important difference (MID) voor de EQ-5D is 0,08 voor kanker op basis van UK-index scores. Voor de EORTC QLQ-30 wordt een verschil van 5-10 punten gezien door patiënten als “een kleine verandering”, 10-20 punten als “een middelmatige verandering” en >20 punten als “grote verandering” in perceptie van patiënten op lichamelijk, emotioneel en sociaal functioneren.<sup>[22]</sup>

Ernstige ongunstige effecten zijn tevens een cruciale uitkomstmaat. Hiervoor analyseren we de incidentie van graad 3-5 ongunstige effecten en het aantal stakers als gevolg van ongunstige effecten.

#### 1.2.6

##### *Relevante follow-up duur*

Aangezien meer dan 60% van de patiënten nog in leven is na 10 jaar van de patiënten met stadium IIIA/B/C, gaat de voorkeur uit naar een follow-up duur van ten minste 10 jaar om een effect op algehele overleving aan te tonen.

De cieBOM vermeldt dat zij voor een adjuvante behandeling bij melanoom een verschil in algehele overleving van 5% als klinisch relevant zien bij een follow-up duur van ten minste 3 jaar. Om deze reden wordt een minimale follow-up duur van 3 jaar ook als acceptabel gezien.

##### *Vereiste methodologische studiekekenmerken*

Placebogecontroleerd, gerandomiseerd, dubbelblind onderzoek is vereist om de effectiviteit van dabrafenib in combinatie met trametinib aan te tonen.

Aangezien nivolumab en pembrolizumab te kort op de markt zijn om een direct vergelijkende studie te kunnen verwachten, is een indirect vergelijkend onderzoek voor de vergelijking met dabrafenib in combinatie met trametinib ten opzichte van nivolumab en pembrolizumab acceptabel.



## 2 Zoekstrategie & selectie van geschikte studies

### 2.1 Zoekstrategie

Bij de beoordeling werd gebruik gemaakt van de Samenvatting van de productkenmerken (SPC) van het registratiedossier en de European Public Assessment Report (EPAR) van de European Medicines Agency (EMA). Tevens is er een literatuursearch verricht met de zoektermen:

“Dabrafenib AND trametinib AND adjuvant AND melanoma”

“Nivolumab AND adjuvant AND melanoma”

“Pembrolizumab AND adjuvant AND melanoma”

### 2.2 Databases & websites

De literatuursearch is doorgevoerd in Medline en de Cochrane Library voor de periode tot 2 mei 2019.

De websites van de volgende organisaties zijn gescreend betreffende uitgebrachte standpunten omtrent de adjuvante behandeling van volwassen patiënten met melanoom in stadium III met een BRAF V600-mutatie, na complete resectie: Commissie BOM – Nederlandse Vereniging voor Medische Oncologie

De websites van de volgende organisaties zijn gescreend betreffende richtlijnen voor de adjuvante behandeling van volwassen patiënten met melanoom in stadium III met een BRAF V600-mutatie, na complete resectie:

Integraal Kankercentrum Nederland

European Society for Medical Oncology

National Comprehensive Cancer Network

Nederlands Huisartsen Genootschap

### 2.3 Selectiecriteria

In- en exclusie van de gevonden literatuur gebeurde op basis van abstracts. Indien artikelen niet op basis van het abstract konden worden geëxcludeerd zijn de gehele artikelen bekeken (Figuur 1).

De volgende in- en exclusiecriteria zijn gebruikt bij de selectie van artikelen:

Inclusie

1. Richtlijnen van vakverenigingen
2. Gerandomiseerd onderzoek heeft de voorkeur
3. Engelstalige artikelen

Exclusie

1. Congresbijdragen
2. Beschouwende artikelen ('state of the art', niet-systematische reviews)

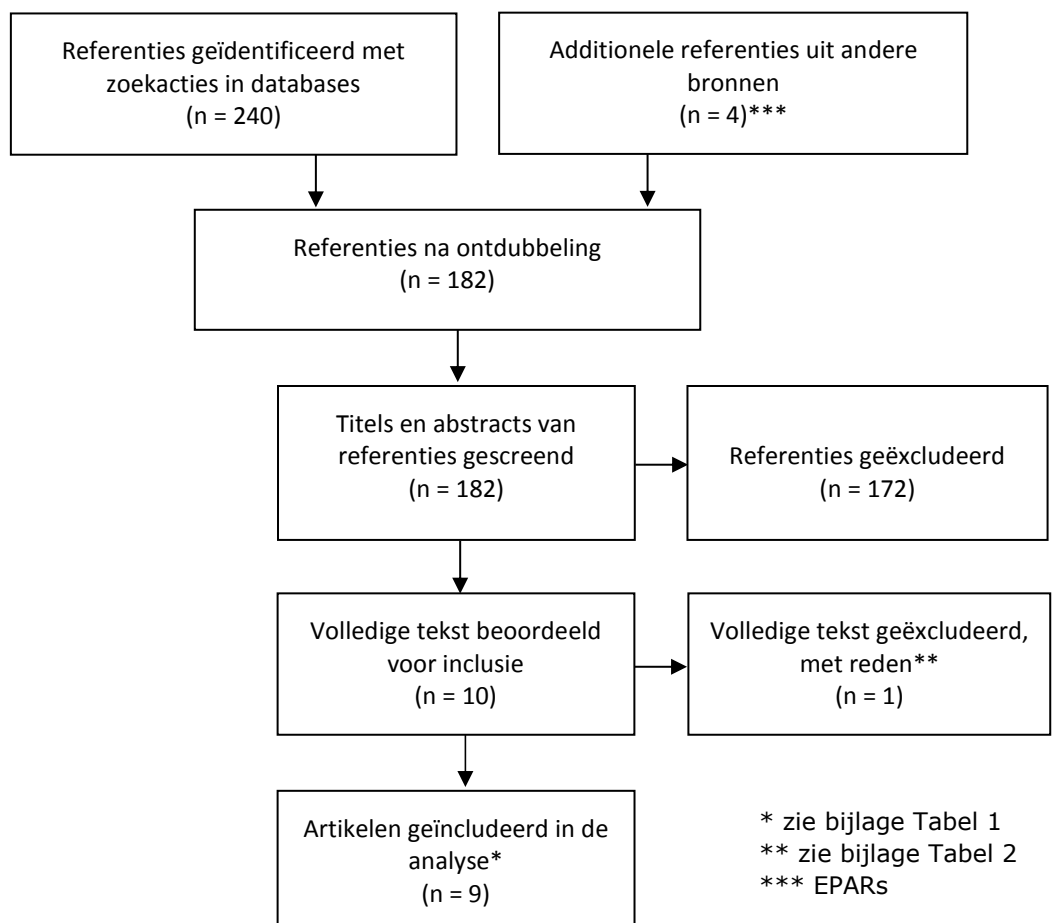


## 3 Resultaten

### 3.1 Resultaten literatuursearch

De PRISMA flowchart (Figuur 1) geeft het selectieproces weer.

Figuur 1: Flowchart literatuursearch



Er zijn 3 studies geïncludeerd op basis van de literatuursearch:

- Drie publicaties van de BRF115532 studie, ook wel bekend als de COMBI-AD studie. Een gerandomiseerde, dubbelblinde, multicenter fase III studie waarin dabrafenib in combinatie met trametinib wordt vergeleken met twee placebo's bij de adjuvante behandeling van patiënten met een BRAF V600-mutatie bij melanoom stadium III, na complete resectie.
- Een publicatie van de NCT02388906 studie, ook wel bekend als de CheckMate 238 studie. Een gerandomiseerde, dubbelblinde, multicenter fase III studie waarin nivolumab wordt vergeleken met ipilimumab bij de adjuvante behandeling van patiënten met melanoom stadium IIIB/C of IV, na complete resectie.
- Een publicatie van de NCT02362594 studie, ook wel bekend als de KEYNOTE-054 studie. Een gerandomiseerde, dubbelblinde, multicenter fase III studie waarin pembrolizumab wordt vergeleken met placebo bij de adjuvante behandeling van patiënten met melanoom stadium III, na complete resectie.

Tevens zijn de EPARs van nivolumab, pembrolizumab, dabrafenib en trametinib geraadpleegd.

De kenmerken van de geselecteerde studies zijn weergegeven in bijlage 1. De geëxcludeerde studies zijn weergegeven in bijlage 2. De geïnccludeerde richtlijnen en overige bronnen zijn weergegeven in bijlage 3.

## 3.2 Gunstige effecten

### 3.2.1 Directe vergelijking met placebo

#### *Kenmerken geïnccludeerde studie*

De werkzaamheid en veiligheid van dabrafenib in combinatie met trametinib werden onderzocht in een fase III, multicenter, gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek bij patiënten met cutaan melanoom in stadium III (stadium IIIA [lymfeklier metastase > 1 mm, IIIB of IIIC) met een BRAF V600 E/K-mutatie, na complete resectie.

Patiënten werden in een verhouding van 1:1 gerandomiseerd naar behandeling met combinatietherapie (2x/dag: dabrafenib 150 mg en 1x/dag: trametinib 2 mg) of twee placebo's gedurende een periode van 12 maanden. Voor inclusie was een complete resectie van het melanoom vereist met complete lymfadenectomie in de 12 weken voorafgaand aan randomisatie. Voorafgaande systemische antitumorbehandeling, inclusief bestraling, was niet toegestaan. Patiënten met een voorgeschiedenis van eerdere maligniteiten kwamen in aanmerking als ze gedurende ten minste 5 jaar ziektevrij waren. Patiënten met maligniteiten met bevestigde activerende RAS-mutaties kwamen niet in aanmerking. Patiënten werden gestratificeerd op basis van BRAF-mutatiestatus (V600E versus V600K) en ziektestadium voorafgaand aan chirurgie met behulp van het AJCC 7<sup>e</sup> editie (op basis van stadium III-sub-stadium, duidend op verschillende niveaus van lymfeklierbetrokkenheid en primaire tumorgrootte en ulceratie). Het primaire eindpunt was door de onderzoeker beoordeelde recidiefvrije overleving (RFS), gedefinieerd als de tijd vanaf randomisatie tot ziekterecidief of overlijden door welke oorzaak dan ook. Radiologische tumorbeoordeling werd gedurende de eerste 2 jaar elke 3 maanden en daarna elke 6 maanden uitgevoerd, totdat het eerste recidief werd waargenomen. Secundaire eindpunten omvatten algehele overleving (OS; belangrijk secundair eindpunt), afwezigheid van recidief (FFR) en afstandsmetastasevrije overleving (DMFS).

Er werden in totaal 870 patiënten gerandomiseerd naar de arm met dabrafenib + trametinib (n=438) en de arm met placebo (n=432). De meeste patiënten waren Kaukasisch (99%) en vrouw (55%), met een mediane leeftijd van 51 jaar (18% was ≥65 jaar). Het onderzoek omvatte patiënten met alle sub-stadia van de ziekte in stadium III voorafgaand aan resectie; 18% van deze patiënten had lymfeklierbetrokkenheid die alleen microscopisch identificeerbaar was en geen primaire tumorulceratie. De meerderheid van de patiënten had een BRAF V600E-mutatie (91%). Overige baselinekarakteristieken staan vermeld in Appendix 2. Van de patiënten in de placebogroep ontving 42% een behandeling voor melanoom na de adjuvante therapie ten opzichte van 28% in de dabrafenib-trametinib arm, wat voornamelijk te verklaren was door een hoger aantal recidieven van melanoom.

#### *Resultaten*

De resultaten met betrekking tot algehele overleving zijn gebaseerd op een interimanalyse bij overlijden van 153 patiënten, waarvan 60 (14%) in de dabrafenib

+ trametinib arm en 93 (22%) in de placeboarm op basis van een intention to treat (ITT) analyse. De data van algehele overleving is nog immatuur en betreft 26% van het beraamde aantal sterfgevallen uit de power analyse bij een mediane follow-up van 2,8 jaar. Er werd een niet significant verschil in hazard ratio gevonden voor algehele overleving (HR 0,57; 95% BI: 0,42 - 0,79, p=0,0006) bij een vooraf gedefinieerde significantiegrens van p=0,00019. De mediane algehele overleving was in beide armen nog niet bereikt. De 1-jaarsoverleving was 97% (95% BI: 95 - 99) bij dabrafenib + trametinib en 94% (95% BI: 92-96) in de placebo arm. De 2-jaarsoverleving was respectievelijk 91% (95% BI: 88 - 94) in de dabrafenib + trametinib arm en 83% (95% BI: 79 - 86) in de placebo arm en de 3-jaarsoverleving 86% (95% BI: 82 - 89) en 77% (95% BI: 72 - 81) (Tabel 2). In de dabrafenib + trametinib ontving 34% een aanvullende behandeling ten opzichte van 50% van de met placebo behandelde patiënten.

Bij een mediane follow-up duur van 44 maanden voor dabrafenib in combinatie met trametinib en 42 maanden voor placebo, werd een statistisch significant verschil gevonden voor de recidievrije overleving (RFS) met een hazard ratio van 0,49 (95% BI: 0,40 - 0,59) in het voordeel van dabrafenib + trametinib. De mediane RFS was nog niet bereikt in de dabrafenib + trametinib arm en was 16,6 maanden (95% BI: 12,7 - 22,1) in de placeboarm.

De recidievrije overleving na 1 jaar was 88% (95% BI: 85 - 91) bij dabrafenib + trametinib en 56% (95% BI: 51- 61) in de placebo arm. Na 2 jaar was de RFS 67% (95% BI: 62 - 72) in de dabrafenib + trametinib arm en 44% (95% BI: 40 - 49) in de placebo arm en na 3 jaar respectievelijk 59% (95% BI: 55 - 64) en 40% (95% BI: 35 - 45).

Op basis van subgroepanalyses was er geen verschil in RFS op basis van het ziektestadium van melanoom (IIIA/B/C), leeftijd, (<65 of ≥65 jaar), geslacht, ras (blank of Aziatisch) en V600 mutatie.

De resultaten voor de kwaliteit van leven zijn gebaseerd op de EQ-5D-3L vragenlijst. Kwaliteit van leven werd voor alle patiënten elke 3 maanden gemeten tijdens het eerste jaar en vervolgens elke 6 maanden tot het einde van de studie, lost to follow up of dood. Het percentage missing data van beschikbare patiënten bij 12 maanden was 7% in de dabrafenib + trametinib arm en 3% in de placebo arm. Gedurende de eerste drie jaar was het totaal percentage missing data 8% in beide behandelarmen. Er wordt niet gerapporteerd hoe er met missende data werd omgegaan.

Op maand 6, 12, 24, 36 en 48, was het aantal patiënten in de dabrafenib + trametinib arm met beschikbare EQ-5D data: 363 (83%), 337 (77%), 254 (58%), 186 (42%) en 42 (10%). In de placebo arm waren data beschikbaar voor 296 (69%), 236 (55%), 172 (40%), 132 (31%) en 31 (7%) patiënten.

Baseline scores waren vergelijkbaar tussen beide behandelarmen voor de thermometer schaal (visueel analoge schaal) en utiliteitscores gemeten met de EQ-5D-3L. Wanneer er gekeken werd naar de verschillen tussen de behandelarmen op basis van een mixed-model repeated measures analyse, werd er geen significant verschil gevonden in thermometer of utiliteitscores tussen de twee behandelarmen en veranderingen van baseline waren minimaal voor alle metingen tijdens de behandelperiode en gedurende de follow-up na de behandelperiode.



Tabel 2: GRADE-beoordeling directe vergelijking dabrafenib in combinatie met trametinib ten opzichte van placebo; kwaliteit van bewijs per uitkomstmaat

Certainty assessment							Aantal patiënten / effect				Certainty	Importantie
Aantal studies	Studie-opzet	Risk of bias	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauwkeurigheid	Andere factoren	Dabrafenib + trametinib	Placebo	Relatief (95% BI)	Absoluut (95% BI)		
Algehele overleving (mediane follow-up 2,8 jaar)												
1	Gerandomiseerde trial	Niet ernstig	Niet ernstig	Niet ernstig	Ernstig <sup>a</sup>	niet gevonden	Mediaan mnd: NE (NE-NE)	Mediaan mnd: NE (NE-NE)	HR: 0,57 (0,42-0,79) <sup>a</sup> NS	-	⊕⊕⊕○ REDELIJK	CRUCIAAL
Algehele overleving na 3 jaar												
1	Gerandomiseerde trial	Niet ernstig	Niet ernstig	Niet ernstig	Niet ernstig	niet gevonden	86% (95% BI: 82 - 89)	77% (95% BI: 72 - 81)		9% (95% BI: 3-13)	⊕⊕⊕⊕ HOOG	CRUCIAAL
Recidiefvrije overleving (mediane follow-up 44 maanden voor dabrafenib + trametinib en 42 maanden voor placebo)												
1	Gerandomiseerde trial	Niet ernstig	Niet ernstig	Niet ernstig	Niet ernstig	niet gevonden	Mediaan mnd: NE (95% BI: 46,9-NE)	Mediaan mnd: 16,6 (95% BI: 12,7-22,1)	HR: 0,49 (0,40-0,59)	-	⊕⊕⊕⊕ HOOG	CRUCIAAL
Recidiefvrije overleving na 12 maanden (1 <sup>e</sup> rij), 24 maanden (2 <sup>e</sup> rij) en 36 maanden (3 <sup>e</sup> rij)												
1	Gerandomiseerde trial	Niet ernstig	Niet ernstig	Niet ernstig	Ernstig <sup>b</sup>	niet gevonden	88% (95% BI: 85 - 91)	56% (95% BI: 51 - 61)		32% (geen BI bekend)	⊕⊕⊕○ REDELIJK	CRUCIAAL
							67% (95% BI: 62-72)	44% (95% BI: 40-49)		23% (geen BI bekend)		

Certainty assessment							Aantal patiënten / effect				Certainty	Importantie
Aantal studies	Studie-opzet	Risk of bias	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauwkeurigheid	Andere factoren	Dabrafenib + trametinib	Placebo	Relatief (95% BI)	Absoluut (95% BI)		
							59% (95% BI: 55-64)	40% (95% BI: 35-45)		19% (geen BI bekend)		
Kwaliteit van leven (EQ5D)												
1	Gerandomiseerde trial	Ernstig <sup>c</sup>	Niet ernstig	Niet ernstig	Niet ernstig	Niet gevonden	Er werd geen significant verschil gevonden in de thermometer en utiliteitsscores tussen de twee behandelarmen en veranderingen vanaf de baseline waren minimaal gedurende de behandelperiode en follow up erna voor alle metingen op basis van de EQ-5D-3L.				⊕⊕⊕○ REDELIJK	BELANGRIJK
Incidentie graad 3-4 ongunstige effecten gerelateerd aan de behandeling (mediane follow-up 34 maanden (range 0-51 mnd) voor dabrafenib + trametinib en 33 maanden (range 1-50 mnd) voor placebo)												
1	Gerandomiseerde trial	Niet ernstig	Niet ernstig	Niet ernstig	Niet ernstig	Niet gevonden	180/435 (41%)	61/432 (14%)	<b>RR 2,93</b> (95% BI 2,26 – 3,79)	<b>273 meer per 1.000</b> (van 178 meer tot 394 meer)	⊕⊕⊕⊕ HOOG	CRUCIAAL
Incidentie patiënten dat staakt als gevolg van ongunstige effecten gerelateerd aan de behandeling												
1	Gerandomiseerde trial	Niet ernstig	Niet ernstig	Niet ernstig	Niet ernstig	Niet gevonden	114/435 (26%)	12/432 (3%)	<b>RR 9,43</b> (95% BI 5,28 – 16,85)	<b>234 meer per 1.000</b> (van 119 meer tot 440 meer)	⊕⊕⊕⊕ HOOG	CRUCIAAL

BI: betrouwbaarheidsinterval; HR: hazard ratio; NB: niet bekend; NS: niet significant; RR: risk ratio

<sup>a</sup> Het betreft een interimanalyse bij 26% van het beraamde aantal sterfgevallen. De schatting is onnauwkeurig omdat de klinische relevantiegrens wordt overschreden.

<sup>b</sup> Het betrouwbaarheidsinterval van het absolute verschil is onbekend

<sup>c</sup> Er wordt niet aangegeven hoe er met missende data wordt omgegaan, het effect na imputatie van data is onduidelijk.



### *Discussie directe vergelijking dabrafenib in combinatie met trametinib en placebo*

De combinatie van dabrafenib met trametinib werd in de huidige praktijk al toegepast bij de behandeling van patiënten met een gemetastaseerd melanoom, omdat het effectiever is gebleken dan de behandeling met alleen een BRAF-remmer.<sup>[17]</sup> In de huidige dubbelblinde, gerandomiseerde fase III studie is dabrafenib + trametinib in de adjuvante setting vergeleken met placebo in 26 landen met 169 behandelcentra. De patiëntkarakteristieken waren nagenoeg gelijk verdeeld over beide behandelarmen. Al was de studie dubbelblind, er bleef een mogelijkheid bestaan dat enkele behandelaren de bijwerkingen van dabrafenib + trametinib konden herkennen, aangezien zij de combinatiebehandeling ook toepassen voor gemetastaseerd melanoom. De verwachting is dat dit slechts een beperkte invloed op de resultaten heeft gehad.

Er is op basis van de PASKWIL criteria een klinisch relevant verschil in recidiefvrije overleving gevonden (HR 0,49), waarbij de mediane recidiefvrije overleving nog niet is bereikt voor dabrafenib + trametinib en 17 maanden is voor placebo, bij een mediane follow-up van 44 maanden voor dabrafenib + trametinib en 42 maanden bij placebo.

De data van algehele overleving zijn nog immatuur. Er lijkt een verschil te ontstaan op algehele overleving (HR 0,57; 3-jaarsoverleving 86% vs 77% [niet statistisch significant]), maar dit is gebaseerd op een interimanalyse. Een secundaire analyse wordt eind 2022 verwacht (bij 50% van het geraamde aantal events).

In de studie werden patiënten volgens de 7<sup>e</sup> editie van de AJCC geclassificeerd in stadium IIIA, B of C. In de 8<sup>e</sup> editie bestaat er ook een stadium IIID, maar deze patiëntengroep zou volgens de 7<sup>e</sup> editie onder stadium IIIC vallen. Patiënten met stadium IIID hebben relatief een slechtere prognose dan patiënten in stadium IIIC, dus idealiter zou hier onderscheid tussen gemaakt moeten zijn. Ten tijde van het onderzoek was de 8<sup>e</sup> editie van de AJCC nog niet beschikbaar. Er is een posthoc subgroepanalyse gedaan, waarbij de patiënten zijn ingedeeld op basis van de 8<sup>e</sup> editie van de AJCC classificatie. In deze analyse bleek dat dabrafenib + trametinib effectiever was dan placebo voor alle stadia. Een ander verschil is dat patiënten met een lymfekliermetastase <1 mm niet in de studie zijn geïncludeerd (de afkapwaarde lag bij 0,8 mm bij de 7<sup>e</sup> editie), waardoor niet bekend is wat effect is in patiënten met een lymfekliermetastase van 0,8 tot 1 mm.

De studiepopulatie komt niet geheel overeen met de Nederlandse populatie met melanoom stadium III. Ten opzichte van de Nederlandse populatie lag de mediane leeftijd in de studie relatief laag. De V600E mutatie kwam vaker voor ten opzichte van de Nederlandse populatie (90% ten opzichte van 80%). Ongeveer 3% van de Nederlandse populatie met melanoom heeft een V600D/V600R mutatie. Deze patiënten waren niet in de studie geïncludeerd. In de studie waren voornamelijk Kaukasische patiënten geïncludeerd, waardoor het onbekend is of de resultaten te extrapoleren zijn naar andere etnische groepen. Enkel patiënten met een ECOG status van 0 of 1 werden geïncludeerd. Aangezien de indicatie is ingeperkt tot patiënten met een melanoom in stadium III met een BRAF V600E of V600K mutatie en patiënten met een ECOG status van 0 of 1 en we verwachten dat de resultaten extrapolerebaar zijn naar de Nederlandse patiënten met melanoom stadium III, is er niet afgewaardeerd voor indirectheid.

Op basis van de EQ-5D data werden er geen statistisch significante verschillen gevonden in ziekte gerelateerde kwaliteit van leven. Er werd niet gerapporteerd hoe er met het percentage missende data werd omgegaan, al was dit percentage relatief

laag (8%).

### 3.2.2 Indirecte vergelijking van dabrafenib in combinatie met trametinib met nivolumab

#### Kenmerken geïncludeerde studie

Aangezien er geen directe vergelijkende studie is waarin dabrafenib + trametinib wordt vergeleken met nivolumab, is een indirecte vergelijking gemaakt met een dubbelblinde gerandomiseerde fase III studie (NCT02388906), ook wel bekend als de CheckMate 238 studie. In deze studie werd de veiligheid en werkzaamheid van nivolumab 3mg/kg lichaamsgewicht onderzocht ten opzichte van ipilimumab voor de behandeling van patiënten na complete melanoomresectie.

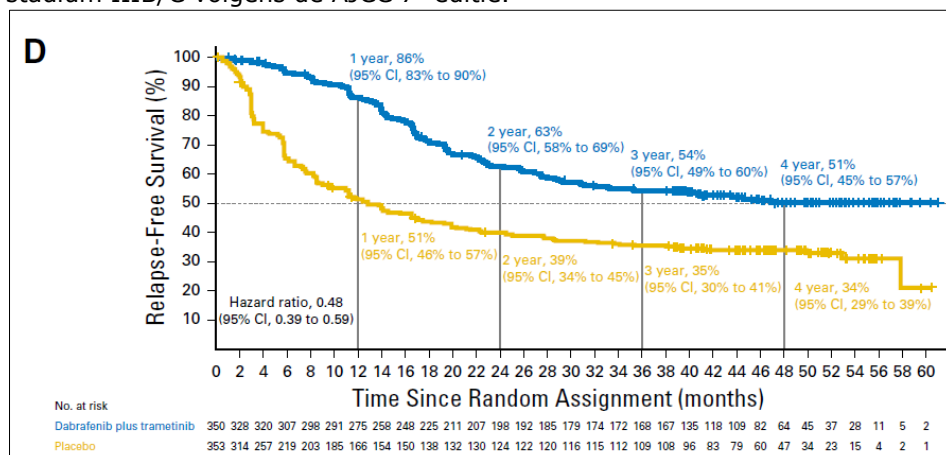
Er werden in totaal 906 patiënten gerandomiseerd naar nivolumab 3 mg/kg (n = 453) iedere 2 weken toegediend, of naar ipilimumab 10 mg/kg (n = 453) iedere 3 weken toegediend gedurende 4 doses en daarna iedere 12 weken. De behandelduur was 1 jaar. Randomisatie werd gestratificeerd naar tumor-PD-L1-expressie ( $\geq 5\%$  vs.  $< 5\%$ /niet te bepalen) en ziektestadium volgens het AJCC-systeem (7<sup>e</sup> editie) voor stadiëring. Beoordelingen van de tumor werden iedere 12 weken uitgevoerd gedurende de eerste 2 jaar en daarna iedere 6 maanden. Het primaire eindpunt was recidiefvrije overleving. Baselinekenmerken van de patiënten staan vermeld in Appendix 2. De minimale follow-up was ongeveer 24 maanden. OS was niet bekend op het moment van deze analyse.

#### Resultaten

Resultaten met betrekking tot algehele overleving waren niet bekend voor de subgroep van patiënten met melanoom stadium IIIB/C voor zowel de dabrafenib + trametinib arm als de nivolumab arm uit beide studies.

Recidiefvrije overleving (RFS) is in beide studies gerapporteerd voor patiënten met melanoom stadium IIIB/C. Bij dabrafenib + trametinib wordt een Kaplan-Meier curve van RFS gepresenteerd voor patiënten met melanoom stadium IIIB/C bij een mediane follow-up van 44 maanden (Figuur 2). De mediane RFS is niet bereikt. Het 1-jaar overlevingspercentage was 86% (95% BI 83-90). Een geschat 18-maanden overlevingspercentage is  $\pm 70\%$ .

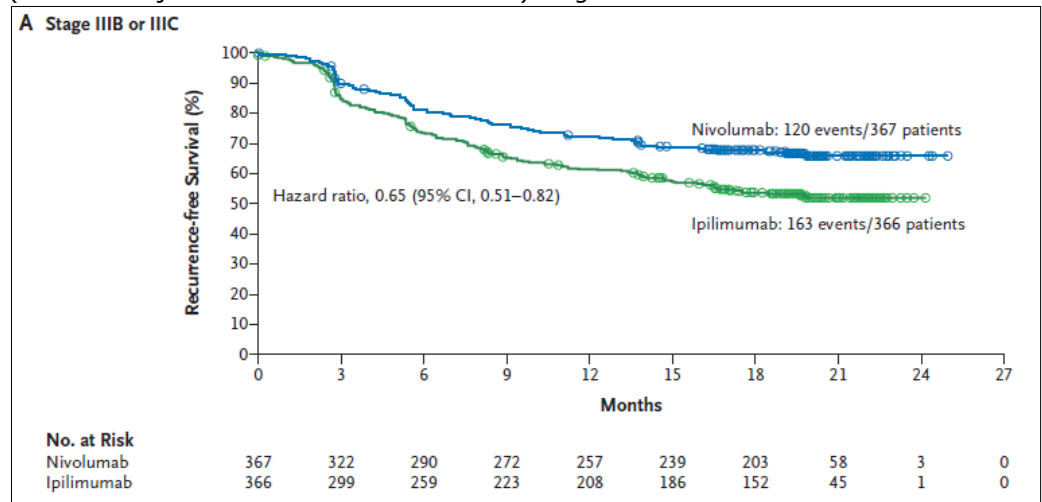
Figuur 2: Recidiefvrije overleving in de dabrafenib + trametinib arm bij melanoom stadium IIIB/C volgens de AJCC 7<sup>e</sup> editie.



Bij nivolumab wordt een Kaplan-Meier curve van RFS gepresenteerd voor patiënten met melanoom stadium IIIB/C (onafhankelijk van de BRAF-mutatiestatus) bij een mediane follow-up van 18 maanden (Figuur 3). De mediane RFS is niet bereikt. Het

1-jaar overlevingspercentage was 72% (95% BI 67–77). Een geschat 18-maanden overlevingspercentage is ±67%.

Figuur 3: Recidiefvrije overleving in de nivolumab arm bij melanoom stadium IIIB/C (onafhankelijk van de BRAF-mutatiestatus) volgens de AJCC 7<sup>e</sup> editie.



Kwaliteit van leven werd niet gerapporteerd voor de subgroepen van patiënten met melanoom stadium IIIB/C.

### Discussie

Resultaten van algehele overleving en kwaliteit van leven zijn in beide studies niet gerapporteerd voor de subgroep van patiënten met melanoom stadium IIIB/C.

Recidiefvrije overleving was gerapporteerd voor patiënten met stadium IIIB/C, echter voor nivolumab werd deze niet gerapporteerd voor de subgroep van patiënten met een BRAF V600-mutatie. Aangezien deze data niet beschikbaar waren, is er een vergelijking gemaakt met patiënten met melanoom stadium IIIB/C onafhankelijk van de BRAF mutatie. In de studie met nivolumab is geen klinisch relevant verschil gevonden in RFS tussen patiënten met een BRAF mutatie en patiënten zonder mutatie uitgaande van alle gerandomiseerde patiënten. Er is echter niet met zekerheid te zeggen of de RFS vergelijkbaar zou zijn in deze subgroep met stadium IIIB/C indien enkel patiënten met een BRAF V600-mutatie geselecteerd zouden worden.

In de studie met nivolumab was bekendheid van de PD-L1 expressie classificatie bij patiënten vereist en werden patiënten geëxcludeerd indien er sprake was van een actieve, bekende of vermoedelijke auto-immuunziekte en indien patiënten systemische therapie met corticosteroïden of andere immunosuppressiva gebruikten binnen 14 dagen voor aanvang van de studiemedicatie. Bij patiënten in de dabrafenib + trametinib studie was een adequate orgaanfunctie vereist, vrouwen moesten een negatieve zwangerschapstest hebben en anticonceptie gebruiken en HIV patiënten, patiënten met een voorgeschiedenis van een cardiovasculair event, pneumonie of interstitiële longziekte waren uitgesloten van deelname. Bij nivolumab maakten deze criteria geen onderdeel uit voor deelname aan de studie. De verwachting is echter niet dat deze in- en exclusiecriteria een relevante invloed hebben op de RFS in het voordeel van een van beide behandelarmen.

De baselinekarakteristieken voor de selectie van patiënten met stadium IIIB/C

waarop de indirecte vergelijking is gebaseerd ontbreken. De karakteristieken van alle gerandomiseerde patiënten uit beide studies zijn weergegeven in Appendix 2. In de studie van nivolumab lag de leeftijd hoger (56 jaar) ten opzichte patiënten in de studie van dabrafenib + trametinib (50 jaar). Tevens was er een groter percentage mannen geïnccludeerd in de studie van nivolumab (57%) ten opzichte van dabrafenib + trametinib (45%). Uit de baselinekarakteristieken kan afgeleid worden dat patiënten relatief vaker melanoom stadium IIIC hadden in de studie van nivolumab (56% met stadium IIIC ten opzichte van 44% met stadium IIIB) in vergelijking met de studie van dabrafenib + trametinib (52% melanoom stadium IIIC vs. 48% stadium IIIB). De levensverwachting van patiënten met stadium IIIC is relatief korter. Vanwege de hogere leeftijd en relatief grotere percentage patiënten met stadium IIIC hadden de patiënten in de nivolumab studie mogelijk een relatief slechtere uitgangspositie.

Met betrekking tot de extrapolatie van de resultaten naar de Nederlandse populatie spelen dezelfde discussiepunten een rol die genoemd zijn bij de vergelijking met placebo.

Vanwege de verschillen in patiëntkarakteristieken is niet goed te zeggen of de gunstige effecten van de adjuvante behandeling met dabrafenib + trametinib verschillen ten opzichte van nivolumab.

### 3.2.3 *Indirecte vergelijking van dabrafenib in combinatie met trametinib met pembrolizumab*

#### *Kenmerken geïnccludeerde studie*

Er is geen direct vergelijkend onderzoek gedaan waarin dabrafenib in combinatie met trametinib werd vergeleken met pembrolizumab. Om deze reden wordt een indirecte vergelijking gemaakt met een dubbelblind gerandomiseerd fase III onderzoek (KEYNOTE-054 studie ) waarbij de veiligheid en werkzaamheid van pembrolizumab als adjuvante behandeling is bestudeerd bij patiënten met melanoom in stadium III na complete resectie.

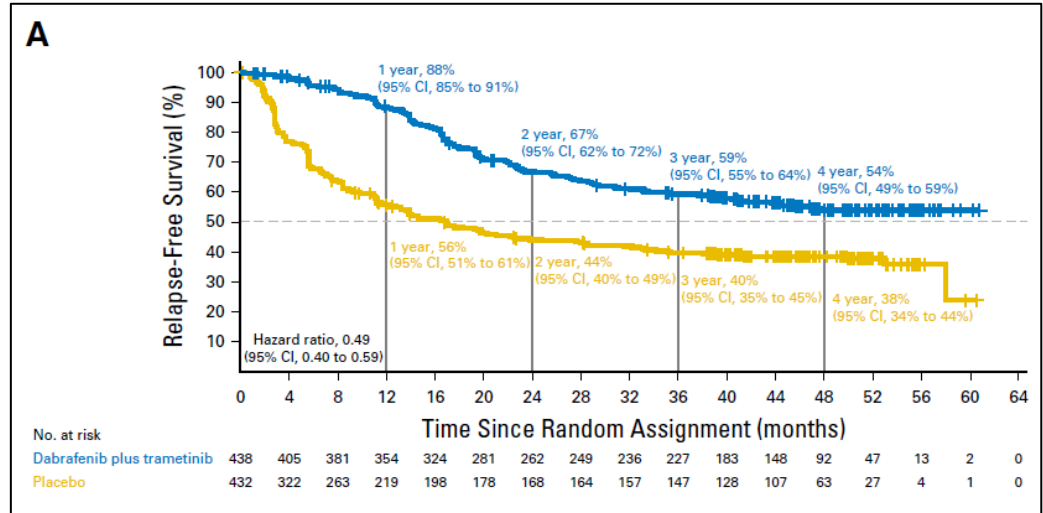
Er werden 1019 patiënten gerandomiseerd naar pembrolizumab 200mg intraveneus elke 3 weken gedurende 18 doses (n=514) of placebo (n=505). Randomisatie was gestratificeerd naar stadium en geografische regio. Het primaire eindpunt was recidiefvrije overleving. Elke 12 weken werden patiënten beoordeeld op eventuele aanwezigheid van tumorweefsel gedurende de eerste twee jaar, daarna elke 6 maanden tot jaar 5 en daarna jaarlijks. Baselinekarakteristieken van de geïnccludeerde patiënten staan weergegeven in Appendix 2. De mediane follow-up was 16 maanden. Resultaten met betrekking tot de algehele overleving en kwaliteit van leven waren nog niet bekend op het moment van deze analyse.

#### *Resultaten*

Resultaten over algehele overleving zijn niet gepubliceerd voor pembrolizumab.

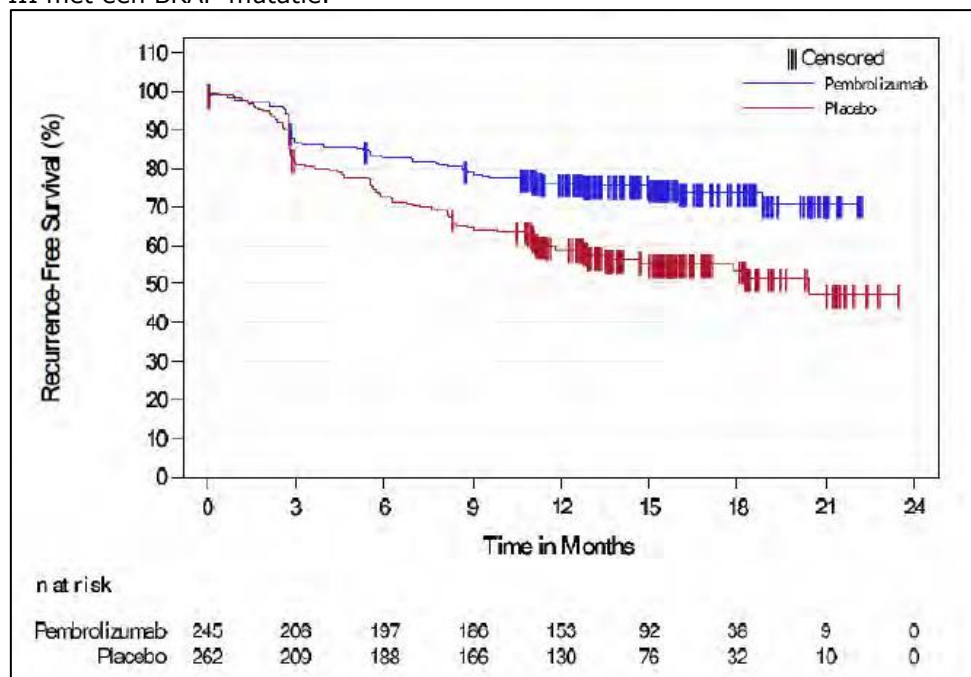
Recidiefvrije overleving is zowel in het onderzoek met dabrafenib + trametinib als met pembrolizumab gepresenteerd voor patiënten met melanoom in stadium III met een BRAF V600 mutatie. Bij dabrafenib + trametinib wordt een Kaplan-Meier curve gepresenteerd voor patiënten met melanoom stadium III met een BRAF V600 mutatie bij een mediane follow-up van 44 maanden (Figuur 4). De mediane RFS is niet bereikt. Het 1-jaar recidiefvrije overlevingspercentage was 88% (95% BI: 85-91). Er werd een significant verschil gerapporteerd voor de RFS met een hazard ratio van 0,49 (95% BI: 0,40-0,55).

Figuur 4: Recidiefvrije overleving in de dabrafenib + trametinib arm bij melanoom stadium III met een BRAF V600-mutatie.



Bij pembrolizumab wordt op basis van een subgroep analyse een Kaplan-Meier curve weergegeven voor recidiefvrije overleving voor patiënten met een BRAF gemuteerd melanoom stadium III bij een mediane follow-up van 16 maanden (figuur 5). In de EPAR wordt daarnaast een hazard ratio voor recidiefvrije overleving van 0,49 (95% BI: 0,36; 0,67) genoemd. De mediane RFS was niet bereikt. Een 1-jaars recidiefvrij overlevingspercentage voor patiënten met een BRAF V600 mutatie wordt niet gerapporteerd, maar op basis van de Kaplan-Meier curve kan deze worden geschat op ±77% voor pembrolizumab.

Figuur 5: Recidiefvrije overleving in de pembrolizumab arm bij melanoom stadium III met een BRAF-mutatie.



Kwaliteit van leven werd niet gerapporteerd voor pembrolizumab.

### *Discussie*

Resultaten over algehele overleving en kwaliteit van leven waren niet gepubliceerd voor pembrolizumab en konden daarom niet vergeleken worden ten opzichte van de behandeling met dabrafenib in combinatie met trametinib.

In beide studies is de recidievrije overleving gerapporteerd voor patiënten met een BRAF mutatie. In de studie van pembrolizumab waren in tegenstelling tot dabrafenib + trametinib ook patiënten geïnccludeerd met een BRAF mutatie anders dan de V600E of V600K mutatie.

De hazard ratio's voor RFS lijken nagenoeg gelijk voor beide studies. Dit moet echter met voorzichtigheid worden geïnterpreteerd, aangezien er relevante verschillen in de studies waar te nemen zijn.

In de studie met pembrolizumab waren nieuwe primaire melanomen niet gerekend tot een RFS event. Dit kan leiden tot een overschatting van het 1-jaars recidievrije overlevingspercentage van pembrolizumab. In de EPAR wordt opgemerkt dat dit waarschijnlijk geen relevante invloed heeft gehad omdat het percentage patiënten met nieuwe primaire melanomen klein was en ongeveer gelijk verdeeld was over de pembrolizumab en placebo-arm.

Er zijn verschillen in in- en exclusiecriteria en de baselinekarakteristieken van de patiënten met een BRAF V600-mutatie zijn in de met pembrolizumab behandelde patiënten niet bekend. De PD-L1 expressie moet in de studie van pembrolizumab bepaald kunnen worden en patiënten met hepatitis B/C, een auto-immuunziekte, of eerder behandeld waren met een anti-PD of anti-CTLA4 therapie waren uitgesloten van deelname. In de studie van dabrafenib + trametinib moesten vrouwen een negatieve zwangerschapstest hebben, anticonceptie gebruiken en waren patiënten uitgesloten bij een voorgeschiedenis van een cardiovasculair event, pneumonie of interstitiële longziekte. Daarnaast valt op dat de leeftijd relatief hoger ligt bij de met pembrolizumab behandelde patiënten (54 jaar tov 50 jaar, Appendix 2). Om die reden is er geen harde uitspraak te doen over de vergelijkbaarheid van de gunstige effecten van dabrafenib + trametinib en pembrolizumab.

Er zijn op dit moment echter geen aanwijzingen dat de gunstige effecten klinisch relevant verschillen tussen dabrafenib + trametinib dan wel pembrolizumab.

#### 3.2.4

### *Conclusie*

De combinatiebehandeling van dabrafenib + trametinib heeft een klinisch relevant effect op recidievrije overleving ten opzichte van placebo (HR 0,49). De mediane recidievrije overleving was 17 maanden in de placebo-arm, maar was bij een mediane follow-up van 44 maanden nog niet bereikt in de dabrafenib + trametinib arm. Er lijkt een verschil te ontstaan op algehele overleving (HR 0,57; 3-jaarsoverleving 86% vs 77% [niet statistisch significant]), maar dit is gebaseerd op een interimanalyse waarbij de data nog immatuur zijn.

Daarnaast is er waarschijnlijk geen verschil in kwaliteit van leven bij behandeling met dabrafenib + trametinib ten opzichte van placebo.

Op basis van de beschikbare onderzoeken valt er op basis van de gunstige effecten geen voorkeur uit te spreken voor doelgerichte therapie met dabrafenib + trametinib dan wel nivolumab of pembrolizumab bij een BRAF gemuteerd melanoom.

### **3.3 Ongunstige effecten**

#### *3.3.1 Vergelijking met placebo*

De meest frequent optredende ongunstige effecten zijn gepresenteerd in Tabel 3. Graad 3-4 bijwerkingen kwamen voor bij 41% van de patiënten in de dabrafenib + trametinib arm, wat significant vaker was dan bij de patiënten in de placebo arm (14%). Absoluut betekent dit dat er per 10 behandelde patiënten met dabrafenib + trametinib bij 3 patiënten meer een graad 3-4 ongunstig effect optreedt. Geen van de patiënten overleed als gevolg van de behandeling met dabrafenib + trametinib. De meest frequent gemelde graad 3-4 bijwerkingen bij dabrafenib + trametinib waren hypertensie (6%), pyrexie (5%), vermoeidheid (4%) en een verhoogd alanine aminotransferase (4%).

In de interventie arm stakte 26% van de patiënten door aan de behandeling gerelateerde bijwerkingen en 3% in de placeboarm. Absoluut betekent dit dat er per 10 behandelde patiënten met dabrafenib + trametinib er 2 patiënten extra staken met de behandeling door aan de behandeling gerelateerde bijwerkingen ten opzichte van 10 patiënten met placebo. Het staken werd bij de dabrafenib + trametinib arm voornamelijk veroorzaakt door pyrexie (9%) of rillingen (4%). Na staken van de behandeling door een aan de behandeling gerelateerde bijwerking was er bij 87% van de patiënten sprake van een compleet herstel en 6% was herstellende of had vermindering van de bijwerking. De mediane duur van blootstelling aan dabrafenib + trametinib was 11 maanden en voor placebo 10 maanden.



Tabel 3: Ongunstige effecten van dabrafenib in combinatie met trametinib vergeleken met placebo bij de adjuvante behandeling van volwassen patiënten met melanoom in stadium III met een BRAF V600-mutatie, na complete resectie

	<i>Dabrafenib in combinatie met trametinib</i>	<i>placebo</i>
meest frequent (>10%) ongunstige effecten gerelateerd aan de behandeling	Pyrexie (56%), vermoeidheid (39%), rillingen (36%), misselijkheid (32%), hoofdpijn (28%), diarree (23%), gewrichtspijn (23%), huiduitslag (23%), braken (22%), verhoogd alanine aminotransferase (13%), spierpijn (13%), verhoogd aspartaataminotransferase (12%), acneïforme dermatitis (11%), droge huid (11%), influenza achtige ziekte (10%), asthenie (10%), verminderde eetlust (10%)	Vermoeidheid (20%), misselijkheid (12%), hoofdpijn (12%), diarree (10%)



### 3.3.3 *Vergelijking met nivolumab en pembrolizumab*

Graad 3-4 ongunstige effecten zijn voor nivolumab enkel gerapporteerd voor de gehele studie populatie, waarvan ook patiënten met melanoom stadium IV uitmaakten. Bij de rapportage van graad 3-4 bijwerkingen bij pembrolizumab werden tevens patiënten zonder BRAF mutatie meegenomen. Graad 3-4 ongunstige effecten gerelateerd aan de behandeling traden bij behandeling met nivolumab op bij 14% van de patiënten. Met name vermoeidheid, diarree, pruritus, uitslag, misselijkheid, gewrichtspijn, asthenie en hypothyreoïdie kwamen vaak voor. Graad 3-4 ongunstige effecten gerelateerd aan de behandeling met pembrolizumab traden op bij 15% van de patiënten, met name vermoeidheid, diarree, pruritus, hypothyreoïdie, misselijkheid en artralgie. Geen van de patiënten overleed als gevolg van behandeling met nivolumab en een patiënt was aan myositis overleden ten gevolge van behandeling met pembrolizumab. De meerderheid van ongunstige effecten zijn behandelbaar. Indien er hypothyreoïdie optreedt, kan dit leiden tot levenslange behandeling met schildklierhormoon therapie. Van de patiënten die behandeld werden met nivolumab staakte 8% met de behandeling door een aan de behandeling gerelateerd ongunstig effect en 12% bij behandeling met pembrolizumab.

### 3.3.4 *Discussie*

Graad 3-4 ongunstige effecten gerelateerd aan de behandeling treden klinisch relevant vaker op bij dabrafenib + trametinib, wat te verwachten is bij een vergelijking ten opzichte van placebo. Het veiligheidsprofiel als adjuvante therapie bij melanoom lijkt vergelijkbaar met al bestaande veiligheidsdata en er zijn geen nieuwe veiligheidsrisico's geïdentificeerd. Voornamelijk pyrexie komt vaak voor en kan leiden tot ziekenhuisopname, maar is behandelbaar en resulteerde niet in restverschijnselen.

Er is daarnaast sprake van een klinisch relevante verhoging van het risico op staken van de behandeling door aan de behandeling gerelateerde bijwerkingen met dabrafenib + trametinib ten opzichte van placebo (bewijs van hoge kwaliteit).

De vergelijking van dabrafenib + trametinib met nivolumab en pembrolizumab is niet goed te maken vanwege de verschillen in patiëntkarakteristieken. In de studie van nivolumab werden tevens patiënten met melanoom stadium IV adjuvant behandeld en bij zowel de studie van nivolumab als pembrolizumab zijn tevens patiënten geïnccludeerd zonder BRAF mutatie. Graad 3-4 bijwerkingen lijken bij nivolumab en pembrolizumab minder vaak voor te komen ten opzichte van dabrafenib + trametinib. Ook lijken patiënten bij behandeling met nivolumab of pembrolizumab minder vaak te staken als gevolg van een aan de behandeling gerelateerd ongunstig effect. Vanwege de patiëntkenmerken die niet goed overeenkomen tussen de studies zijn de verschillen niet goed te duiden. Bij nivolumab en pembrolizumab zijn de ongunstige effecten over het algemeen tevens behandelbaar, wel kan er bij hypothyreoïdie mogelijk levenslange behandeling met schildklierhormoon therapie benodigd zijn.

### 3.3.5 *Conclusie*

Graad 3-4 ongunstige effecten gerelateerd aan de behandeling treden klinisch relevant vaker op bij dabrafenib + trametinib ten opzichte van placebo. Daarnaast is er sprake van een klinisch relevante verhoging van het risico op staken van de behandeling met dabrafenib + trametinib. De ongunstige effecten zijn voornamelijk van voorbijgaande aard.

Vanwege de patiëntkenmerken die niet goed overeenkomen tussen de studies van dabrafenib in combinatie met trametinib, nivolumab en pembrolizumab zijn de

verschillen in ongunstige effecten niet goed te duiden.

### 3.4 Ervaring

De ervaring met dabrafenib in combinatie met trametinib, nivolumab en pembrolizumab is weergegeven in tabel 4.

Tabel 4: Ervaring met dabrafenib en trametinib vergeleken met nivolumab en pembrolizumab

	<i>Dabrafenib in combinatie met trametinib</i>	<i>Nivolumab</i>	<i>Pembrolizumab</i>
<i>beperkt: &lt; 3 jaar op de markt of &lt; 100.000 voorschriften (niet-chronische indicatie)/20.000 patiëntjaren (chronische medicatie)</i>			
<i>voldoende: ≥ 3 jaar op de markt, en &gt; 100.000 voorschriften/20.000 patiëntjaren</i>	X (registratie dabrafenib sinds 2013) X (registratie trametinib sinds 2014)	X (registratie nivolumab sinds 2015)	X (registratie pembrolizumab sinds 2015)
<i>ruim: &gt; 10 jaar op de markt</i>			

#### 3.4.1

##### *Conclusie*

Zowel met dabrafenib, trametinib, nivolumab en pembrolizumab is de ervaring voldoende. De geneesmiddelen zijn al langer dan drie jaar op de markt beschikbaar.

### 3.5

#### **Toepasbaarheid**

Uitgebreide informatie staat vermeld in de SmPCs van dabrafenib, trametinib en nivolumab.<sup>[19, 23-25]</sup>

##### *Contra-indicaties*<sup>[19, 24, 23, 25]</sup>

Geen

##### *Specifieke groepen*<sup>[19, 23-25]</sup>

De veiligheid en werkzaamheid van trametinib zijn niet vastgesteld bij niet-Kaukasische patiënten en in slechts beperkte mate voor dabrafenib. Gegevens voor patiënten >75 jaar zijn voor nivolumab en pembrolizumab (te) beperkt. Bij behandeling met pembrolizumab werd een trend waargenomen naar een verhoogde frequentie van ernstige bijwerkingen bij patiënten >75 jaar. Voor zowel dabrafenib, trametinib, nivolumab en pembrolizumab zijn gegevens over de veiligheid en werkzaamheid voor kinderen tot 18 jaar niet vastgesteld en tevens niet voor patiënten met een (matig) ernstig verminderde nierfunctie of matig tot ernstig verminderde leverfunctie.

##### *Interacties*<sup>[19, 23-25]</sup>

Patiënten dienen dabrafenib en trametinib ten minste één uur voor of twee uur na het eten in te nemen vanwege het effect van voedsel op de absorptie. Dabrafenib is een substraat voor CYP2C8 en CYP3A4, terwijl de actieve metabolieten CYP3A4-substraten zijn. Het is daarom waarschijnlijk dat geneesmiddelen die sterke remmers of inductoren van CYP2C8 of CYP3A4 zijn de dabrafenib concentratie respectievelijk verhogen of verlagen. Dabrafenib is daarnaast een enzyminductor en verhoogt de synthese van onder andere CYP3A4, CYP2C's en CYP2B6 en kan de synthese van transporters (waaronder Pgp en MRP-2) verhogen. Tevens is het een *in-vitro* remmer van het humane organische aniontransporterende polypeptide (OATP) 1B1 en OATP1B3 en BCRP. Trametinib is een *in-vitro* substraat van de effluxtransporter Pgp. Voorzichtigheid is geboden bij gelijktijdige toediening van geneesmiddelen die sterke remmers van Pgp zijn. Bij nivolumab en pembrolizumab dient het gebruik van systemische corticosteroiden en andere immunosuppressiva voor het starten met nivolumab of pembrolizumab, te worden vermeden in het verband met mogelijke beïnvloeding van de farmacodynamiek.

#### *Waarschuwingen en voorzorgen*<sup>[19, 23-25]</sup>

Nieuwe maligniteiten kunnen voorkomen bij behandeling met dabrafenib + trametinib. De incidentie en ernst van pyrexie zijn verhoogd bij de combinatietherapie.

Bij nivolumab dienen patiënten voortdurend te worden gemonitord (tot ≤ 5 maanden na de laatste dosis) op immuungerelateerde bijwerkingen en ook bij pembrolizumab komen voornamelijk immuungerelateerde bijwerkingen voor. De meeste van deze bijwerkingen verbeteren of verdwijnen bij de juiste behandeling, waaronder het starten van corticosteroiden en aanpassingen in de behandeling. Ernstige infusiereacties zijn gemeld in klinische onderzoeken met nivolumab en pembrolizumab.

Behandeling met dabrafenib, trametinib, nivolumab en pembrolizumab gaat gepaard met bijwerkingen, waarvoor monitoring nodig kan zijn (deze specifieke instructies staan vermeld in de SmPC).

#### *Overig*<sup>[19]</sup>

Voor toediening van dabrafenib in combinatie met trametinib dient er een BRAF-V600 test te worden afgenomen, omdat de werkzaamheid niet is aangetoond bij patiënten zonder BRAF-V600 mutatie.

### 3.5.1

#### *Discussie*

Gegevens van dabrafenib en trametinib zijn voornamelijk gebaseerd op Kaukasische patiënten. Bij nivolumab en pembrolizumab is de ervaring (te) beperkt bij patiënten >75 jaar. Bij behandeling met pembrolizumab werd een trend waargenomen naar een verhoogde frequentie van ernstige bijwerkingen bij patiënten >75 jaar. Er zijn relatief meer interacties die plaatsvinden bij behandeling met dabrafenib in combinatie met trametinib in vergelijking met nivolumab en pembrolizumab. De bijwerkingen van dabrafenib en trametinib ten opzichte van nivolumab en pembrolizumab zijn verschillend en daarom dienen er andere voorzorgsmaatregelen te worden genomen. Voor toediening van dabrafenib in combinatie met trametinib dient er een BRAF-V600 test te worden afgenomen.

### 3.6

#### **Gebruiksgemak**

Het gebruiksgemak van dabrafenib in combinatie met trametinib vergeleken met nivolumab en pembrolizumab is weergegeven in tabel 5.

Tabel 5: Gebruiksgemak van dabrafenib in combinatie met trametinib vergeleken met nivolumab en pembrolizumab

	<i>Dabrafenib in combinatie met trametinib</i>	<i>Nivolumab</i>	<i>Pembrolizumab</i>
Toedieningswijze	Orale therapie	Intraveneuze infusie	Intraveneuze infusie
Toedieningsfrequentie	Dabrafenib 150 mg tweemaal daags Trametinib 2mg eenmaal daags gedurende 12 maanden	Iedere twee weken 3 mg/kg gedurende 12 maanden	Iedere drie weken 200mg Gedurende 18 doses

### 3.6.1 *Discussie*

Dabrafenib in combinatie met trametinib is een orale toediening, waar sommige patiënten de voorkeur aan kunnen geven. Daar staat tegenover dat de frequentie van toedienen hoger ligt ten opzichte van nivolumab en pembrolizumab.

### 3.7 **Eindconclusie therapeutische waarde**

In één direct vergelijkende gerandomiseerde dubbelblinde fase III studie is een klinisch relevant effect van dabrafenib in combinatie met trametinib, bij de adjuvante behandeling van melanoom in stadium III met ECOG status 0-1, lymfekliermetastase >1mm en een BRAF V600E of BRAF V600K-mutatie, na complete resectie, op recidiefvrije overleving aangetoond in gelijkijking met placebo. Het effect, met een hazard van 0,49 is aanzienlijk en voldoet aan de PASKWIL-criteria die de behandelaren hanteren voor een positief advies over de behandeling. De mediane recidiefvrije overleving was 17 maanden in de placebo-arm, maar was bij een mediane follow-up van 44 maanden nog niet bereikt in de dabrafenib + trametinib arm. Er is nog niet bekend of dit tot een verbetering van de algehele overleving leidt. Er lijkt een verschil te ontstaan in het voordeel van dabrafenib + trametinib (HR 0,57; 3-jaarsoverleving 86% vs 77% [niet statistisch significant]), maar dit is gebaseerd op een interimanalyse. De kwaliteit van leven lijkt niet verschillend van placebo.

Graad 3-4 ongunstige effecten gerelateerd aan de behandeling treden klinisch relevant vaker op bij dabrafenib + trametinib ten opzichte van placebo. Daarnaast is er sprake van een klinisch relevante verhoging van het risico op staken van de behandeling met dabrafenib + trametinib. In relatie tot de gunstige effecten van dabrafenib + trametinib zijn de ongunstige effecten acceptabel. Voor een deel van de patiënten zal de inzet van de adjuvante therapie geen voordeel opleveren, aangezien zich toch een recidief ontwikkelt.

Het Zorginstituut kan op basis van de beschikbare onderzoeken geen voorkeur uitspreken of doelgerichte therapie met dabrafenib + trametinib beter is dan de inzet van nivolumab of pembrolizumab bij een BRAF gemuteerd melanoom.

De ervaring met dabrafenib, trametinib, nivolumab en pembrolizumab is voldoende. De toepasbaarheid is acceptabel en gelijkwaardig aan nivolumab en pembrolizumab. Dabrafenib in combinatie met trametinib is een orale toediening, waar sommige patiënten de voorkeur aan kunnen geven. Bij inzet van adjuvante therapie zal er wel meer monitoring nodig zijn en dient er een BRAF V600-test te worden afgenomen om de mutatie aan te tonen.

Dabrafenib in combinatie met trametinib voldoet aan de 'stand van de wetenschap en praktijk' bij de adjuvante behandeling van patiënten met melanoom in stadium III met ECOG 0-1, lymfekliermetastase >1mm met een BRAF V600E of BRAF V600K-mutatie, na complete resectie.



## 4 Stand van de wetenschap en praktijk

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.



## 5 Literatuur

1. KWF Kankerbestrijding Nederlandse Federatie van Kankerpatiëntenorganisaties (NFK) en het Integraal Kankercentrum Nederland (IKNL). Melanoom (huidkanker). [www.kanker.nl](http://www.kanker.nl), 2019.
2. Strickland LR, Pal HC, Elmets CA, et al. Targeting drivers of melanoma with synthetic small molecules and phytochemicals. *Cancer Lett* 2015; 359: 20-35.
3. Nederlandse Melanoom Werkgroep. Melanoom. Landelijke richtlijn, Versie 2.1. [www.oncoline.nl/melanoom](http://www.oncoline.nl/melanoom), 2016.
4. Nederlands Huisartsen Genootschap. NHG-Standaard Verdachte huidafwijkingen 2017.
5. Boniol M, Autier P, Boyle P, et al. Cutaneous melanoma attributable to sunbed use: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2012; 345: e4757.
6. Gandini S, Sera F, Cattaruzza MS, et al. Meta-analysis of risk factors for cutaneous melanoma: II. Sun exposure. *Eur J Cancer* 2005; 41: 45-60.
7. Gandini S, Sera F, Cattaruzza MS, et al. Meta-analysis of risk factors for cutaneous melanoma: III. Family history, actinic damage and phenotypic factors. *Eur J Cancer* 2005; 41: 2040-59.
8. Sullivan RJ and Fisher DE. Understanding the biology of melanoma and therapeutic implications. *Hematol Oncol Clin North Am* 2014; 28: 437-53.
9. Fedorenko IV, Paraiso KH and Smalley KS. Acquired and intrinsic BRAF inhibitor resistance in BRAF V600E mutant melanoma. *Biochem Pharmacol* 2011; 82: 201-9.
10. Suurmond D and Bergman W. Melanoom of geen melanoom? Enkele praktische richtlijnen voor de klinische differentiële diagnostiek van gepigmenteerde huidtumoren *Ned Tijdschr Geneesk* 1987.
11. IKNL. Cijfers over kanker - melanoom van de huid en externe genitaliën 2019.
12. Gershenwald JE, Scolyer RA, Hess KR, et al. Melanoma staging: Evidence-based changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. *CA Cancer J Clin* 2017; 67: 472-92.
13. Grossmann KF and Margolin K. Long-term survival as a treatment benchmark in melanoma: latest results and clinical implications. *Ther Adv Med Oncol* 2015; 7: 181-91.
14. Dummer R, Hauschild A, Lindenblatt N, et al. Cutaneous melanoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2015; 26 Suppl 5: v126-32.
15. NCCN. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology Melanoma 2019.
16. Commissie BOM. Adjuvant nivolumab bij stadium IIIb, IIIc of IV melanoom na volledige chirurgische resectie. *Medische Oncologie*, 2018.
17. Commissie BOM. Adjuvant dabrafenib in combinatie met trametinib bij stadium III melanoom. *Medische Oncologie*, 2018.
18. Commissie BOM. Adjuvant pembrolizumab bij stadium III melanoom. *Medische Oncologie* 2019.
19. European Medicines Agency. Samenvatting van de productkenmerken Dabrafenib 2018.
20. Commissie BOM. Wanneer aan de nieuwe PASKWIL-criteria voor adjuvante behandeling 2018.
21. Makady A, Kalf RRJ, Ryll B, et al. Social media as a tool for assessing patient perspectives on quality of life in metastatic melanoma: a feasibility study. *Health Qual Life Outcomes* 2018; 16: 222.
22. Malkhasyan KA, Zakharia Y and Milhem M. Quality-of-life outcomes in patients with advanced melanoma: A review of the literature. *Pigment Cell Melanoma Res* 2017; 30: 511-20.
23. European Medicines Agency. Samenvatting van de Productkenmerken

Nivolumab. 2019.

24. European Medicines Agency. Samenvatting van de productkenmerken Trametinib 2018.

25. European Medicines Agency. Samenvatting van de Productkenmerken Pembrolizumab. 2019.

## Bijlage 1: Overzicht geïncludeerde studies

<b>Eerste auteur, jaar van publicatie</b>	<b>Type onderzoek, bewijsklasse, follow-up duur</b>	<b>Aantal patiënten</b>	<b>Patiëntkenmerken</b>	<b>Interventie en vergelijkende behandeling</b>	<b>Relevante uitkomstmaten</b>	<b>Commentaar, risk of bias</b>
G.V. Long, 2017	Fase III, dubbelblind, gerandomiseerd, placebogecontroleerd multicenter onderzoek	870	Patiënten met een volledig chirurgisch verwijderd, stadium III melanoom met een BRAF V600E of V600K mutatie	Dabrafenib 150mg 2x daags met trametinib 2mg 1x daags vs. placebo	Algehele overleving, recidiefvrije overleving aantal stakers als gevolg van ongunstige effecten, graad 3-5 ongunstige effecten	
A. Hauschild, 2018	Fase III, dubbelblind, gerandomiseerd, placebogecontroleerd multicenter onderzoek	870	Patiënten met een volledig chirurgisch verwijderd, stadium III melanoom met een BRAF V600E of V600K mutatie	Dabrafenib 150mg 2x daags met trametinib 2mg 1x daags vs. placebo	Recidiefvrije overleving	Resultaten over langere follow-up van de studie van Long et al. uit 2017
D. Schadendorf, 2019	Fase III, dubbelblind, gerandomiseerd, placebogecontroleerd multicenter onderzoek	870	Patiënten met een volledig chirurgisch verwijderd, stadium III melanoom met een BRAF V600E of V600K mutatie	Dabrafenib 150mg 2x daags met trametinib 2mg 1x daags vs. placebo	Kwaliteit van leven	

DEFINITIEF | Farmacotherapeutisch rapport dabrafenib in combinatie met trametinib (Tafinlar® icm Mekinist®) bij de adjuvante behandeling van volwassen patiënten met melanoom in stadium III met een BRAF V600-mutatie, na complete resectie | 28 mei 2019

J. Weber, 2017	Fase III, dubbelblind, gerandomiseerd, multicenter onderzoek	906 (733 met stadium IIIB/C)	Patiënten met een volledig chirurgisch verwijderd, stadium IIIB/C of IV melanoom	Nivolumab 3 mg/kg elke 3 weken of ipilimumab 10mg/kg elke 3 weken voor 4 doses en daarna elke 12 weken	Recidiefvrije overleving, algehele overleving, kwaliteit van leven, graad 3-4 bijwerkingen, aantal stakers als gevolg van ongunstige effecten	
A.M.M. Eggermont, 2018	Fase III, dubbelblind, placebogecontroleerd, multicenter onderzoek	1019	Patiënten met een volledig chirurgisch verwijderd, stadium III melanoom	Pembrolizumab 200mg elke 3 weken gedurende 18 doses vs. placebo	Recidiefvrije overleving, graad 3-4 bijwerkingen, aantal stakers als gevolg van ongunstige effecten	

## Bijlage 2: Overzicht geëxcludeerde studies

<b>Eerste auteur, jaar van publicatie</b>	<b>Reden van exclusie</b>
RN Amaria, 2018	Fase II trial (geëxcludeerd bij aanwezigheid van een fase III trial) Tevens wordt in deze studie ook neoadjuvant dabrafenib + trametinib gegeven, waardoor deze studie niet aan de PICO voldoet

DEFINITIEF | Farmacotherapeutisch rapport dabrafenib in combinatie met trametinib (Tafinlar® icm Mekinist®) bij de adjuvante behandeling van volwassen patiënten met melanoom in stadium III met een BRAF V600-mutatie, na complete resectie | 28 mei 2019

### Bijlage 3: Overzicht gebruikte richtlijnen en standaarden

<b>Organisatie, ref</b>	<b>Datum</b>	<b>Titel</b>
EMA	2018	Samenvatting van de productkenmerken Dabrafenib
EMA	2018	Samenvatting van de productkenmerken Trametinib
EMA	2019	Samenvatting van de productkenmerken Nivolumab
EMA	2019	Samenvatting van de productkenmerken Pembrolizumab
EMA	2018	European Public Assessment Report (EPAR) Dabrafenib
EMA	2018	European Public Assessment Report (EPAR) Trametinib
EMA	2018	European Public Assessment Report (EPAR) Nivolumab
EMA	2018	European Public Assessment Report (EPAR) Pembrolizumab
Nederlandse Melanoom Werkgroep (2016)	2016	Richtlijn melanoom
ESMO	2015	Cutaneous melanoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up
NHG	2017	Standaard Verdachte huidafwijkingen
NCCN	2019	NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology – Melanoma

DEFINITIEF | Farmacotherapeutisch rapport dabrafenib in combinatie met trametinib (Tafinlar® icm Mekinist®) bij de adjuvante behandeling van volwassen patiënten met melanoom in stadium III met een BRAF V600-mutatie, na complete resectie | 28 mei 2019

Appendix 1: AJCC TNM stadiëring voor melanoom stadium IIIA/B/C/D (8<sup>e</sup> editie)

Stadium	T	N	M
IIIA	T1a/b-T2a	N1a of N2a	M0
IIIB	T1a/b-T2a	N1b/c of N2b	M0
	T2b/T3a	N1a-N2b	M0
	T0	N1b, N1c	M0
IIIC	T1a-T3a	N2c of N3a/b/c	M0
	T3b/T4a	N≥N1	M0
	T4b	N1a-N2c	M0
	T0	N2b, N2c, N3b of N3c	M0
IIID	T4b	N3a/b/c	M0

AJCC Eighth Edition Melanoma Stage III Subgroups										
N	T Category									
	Category	T0	T1a	T1b	T2a	T2b	T3a	T3b	T4a	T4b
N1a	N/A	A	A	A	B	B	C	C	C	
N1b	B	B	B	B	B	B	C	C	C	
N1c	B	B	B	B	B	B	C	C	C	
N2a	N/A	A	A	A	B	B	C	C	C	
N2b	C	B	B	B	B	B	C	C	C	
N2c	C	C	C	C	C	C	C	C	C	
N3a	N/A	C	C	C	C	C	C	C	D	
N3b	C	C	C	C	C	C	C	C	D	
N3c	C	C	C	C	C	C	C	C	D	

**Instructions**  
 (1) Select patient's N category at left of chart.  
 (2) Select patient's T category at top of chart.  
 (3) Note letter at the intersection of T&N on grid.  
 (4) Determine patient's AJCC stage using legend.

Legend	
A	Stage IIIA
B	Stage IIIB
C	Stage IIIC
D	Stage IIID

N/A=Not assigned, please see manual for details. <sup>REF</sup>

<b>Afkorting</b>	<b>Betekenis</b>
T0	Geen bewijs van een primaire tumor
T1a	Primaire tumor dunner dan 0,8 mm zonder zweervorming
T1b	Primaire tumor dunner dan 0,8 mm met zweervorming of tussen 0,8 en 1mm zonder zweervorming
T2a	Primaire tumor tussen 1 en 2 mm zonder zweervorming
T2b	Primaire tumor tussen 1 en 2 mm met zweervorming
T3a	Primaire tumor tussen 2 en 4 mm zonder zweervorming
T3b	Primaire tumor tussen 2 en 4 mm met zweervorming
T4a	Primaire tumor groter dan 4 mm zonder zweervorming
T4b	Primaire tumor groter dan 4 mm met zweervorming
N1a	Metastase in een regionale lymfeklier of intralymfatische regionale metastase zonder kliermetastase (microscopisch, klinisch occult)
N1b	Metastase in een regionale lymfeklier of intralymfatische regionale metastase zonder kliermetastase (macroscopisch, klinisch zichtbaar)
N1c	Metastase in een regionale lymfeklier of intralymfatische regionale metastase zonder kliermetastase (satelliet of in-transit metastase zonder regionale klier metastase)
N2a	Metastasen in twee of drie regionale lymfeklieren of intralymfatische regionale metastasen met lymfekliermetastase (alleen microscopische kliermetastase)
N2b	Metastasen in twee of drie regionale lymfeklieren of intralymfatische regionale metastasen met lymfekliermetastase (alleen macroscopische kliermetastasen)
N2c	Metastasen in twee of drie regionale lymfeklieren of intralymfatische regionale metastasen met lymfekliermetastase (satelliet of in-transit metastase met enkel één regionale kliermetastase)
N3a	Metastasen in vier of meer regionale lymfeklieren of gematteerde gemetastaseerde regionale lymfeklieren, of satelliet of in-transit metastase met twee of meer regionale lymfeklieren (microscopische kliermetastase)
N3b	Metastasen in vier of meer regionale lymfeklieren of gematteerde gemetastaseerde regionale lymfeklieren, of satelliet of in-transit metastase met twee of meer regionale lymfeklieren (macroscopische kliermetastase)
N3c	Metastasen in vier of meer regionale lymfeklieren of gematteerde gemetastaseerde regionale lymfeklieren, of satelliet of in-transit metastase met twee of meer regionale lymfeklieren (satelliet of in-transit metastase met twee of meer regionale kliermetastase)
M0	Geen metastasen op afstand

Appendix 2: Overzicht baselinekarakteristieken studies

Studie Karakteristieken	Long et al.		Weber et al.		Eggermont et al.	
	Dabrafenib + trametinib (N=438)	Placebo (N=432)	Nivolumab (N=453)	Ipilimumab (N=453)	Pembrolizumab (N=514)	Placebo (N=505)
Mediane leeftijd (range) - jaar	50 (18-89)	51 (20-85)	56 (19-83)	54 (18-86)	54 (19-88)	54 (19-83)
Geslacht – man n (%)	195 (45)	193 (45)	285 (57)	269 (59)	324 (63)	304 (60)
Vrouw (%)	243 (55)	239 (55)	195 (43)	184 (41)	190 (37)	201 (40)
<i>BRAF mutatie status – n (%)</i>						
Gemuteerd	438 (100)	432 (100)	187 (41)	194 (43)	245 (48)	262 (52)
V600E	397 (91)	395 (91)	onbekend	onbekend	186 (36)	209 (42)
V600K	41 (9)	37 (9)	onbekend	onbekend	24 (5)	22 (4)
Wildtype	-	-	197 (44)	214 (47)	233 (45)	214 (42)
Niet gerapporteerd	-	-	69 (15)	45 (10)	-	-
Onbekend	-	-	-	-	36 (7)	29 (6)
<i>ECOG performance status – n (%)</i>						
0	402 (92)	390 (90)	413 (91)	405 (89)	485 (94)	475 (94)
1	33 (8)	41 (9)	40 (9)	48 (11)	29 (6)	30 (6)
onbekend	3 (1)	1 (<1)	-	-	-	-
<i>Ziektestatus – n (%) AJCC 7<sup>e</sup> editie</i>						
IIIA	83 (19)	71 (16)	-	-	80 (16)	80 (16)
IIIB	169 (39)	187 (43)	163 (36)	148 (33)	237 (46)	230 (46)
IIIC	181 (41)	166 (38)	204 (45)	218 (48)	197 (38)	195 (39)
III ongespecificeerd	5 (1)	8 (2)	-	-	-	-
IV	-	-	82 (18)	87 (19)	-	-
Aantal positieve lymfeknopen n (%)						
1	177 (40)	183 (42)	onbekend	onbekend	277 (44)	237 (47)
2 of 3	158 (36)	150 (35)	onbekend	onbekend	177 (34)	166 (33)
≥4	73 (17)	72 (17)	onbekend	onbekend	110 (21)	102 (20)
onbekend	30 (7)	27 (6)	onbekend	onbekend	-	-
Type betrokken lymfeknoop in			<i>Stadium III</i>	<i>Stadium III N =</i>		

DEFINITIEF | Farmacotherapeutisch rapport dabrafenib in combinatie met trametinib (Tafinlar® icm Mekinist®) bij de adjuvante behandeling van volwassen patiënten met melanoom in stadium III met een BRAF V600-mutatie, na complete resectie | 28 mei 2019

stadium III – n (%)			<i>N</i> = 369	366		
Microscopisch	152 (35)	157 (36)	125 (34)	134 (37)	187 (36)	161 (32)
Macroscopisch	158 (36)	161 (37)	219 (59)	214 (59)	327 (64)	344 (68)
Onbekend	128 (29)	114 (26)	25 (7)	18 (5)	-	-
Primaire tumor zweervorming in stadium III – n (%)						
Ja	179 (41)	177 (41)	153 (42)	135 (37)	208 (41)	197 (39)
Nee	253 (58)	249 (58)	201 (55)	216 (59)	230 (45)	251 (50)
Onbekend	6 (1)	6 (1)	15 (4)	15 (4)	76 (15)	57 (11)
In-transit metastasen – n (%)						
Ja	51 (12)	36 (8)	onbekend	onbekend	onbekend	onbekend
Nee	387 (88)	395 (91)	onbekend	onbekend	onbekend	onbekend
Onbekend	0	1 (<1)	139 (31)	138 (31)	onbekend	onbekend



Zorginstituut Nederland

Budget impact analyse van  
dabrafenib/trametinib (Tafinlar®/Mekinist®)  
voor de adjuvante behandeling van volwassen  
patiënten met melanoom in stadium III met  
een BRAF V600-mutatie, na complete resectie

Voor initiële beoordeling in het kader van pakketbeheer  
specialistische geneesmiddelen

Datum 28 mei 2019  
Status Definitief

## Colofon

Volgnummer	2019013444
Contactpersoon	Mevr. J.E. de Boer, arts (niet praktiserend), secretaris JBoer@zinl.nl
Auteur(s)	Mw. dr. C. Sweegers
Afdeling	Sector Zorg, afdeling Pakket
Fabrikant	Novartis Pharma BV



## Inhoud

### **Colofon—1**

<b>1</b>	<b>Inleiding—5</b>
1.1	Geregistreerde indicatie—5
1.2	Plaats in het behandelalgoritme—5
<b>2</b>	<b>Uitgangspunten—7</b>
2.1	Aantal patiënten—7
2.2	Substitutie—9
2.3	Kosten per patiënt per jaar—9
2.4	Aannames—
<b>3</b>	<b>Budget impact analyse—13</b>
<b>4</b>	<b>Conclusie—17</b>
<b>5</b>	<b>Referenties—19</b>



## 1 Inleiding

In het kader van de pakketbeoordeling van specialistische geneesmiddelen zal Zorginstituut Nederland advies uitbrengen over de verwachte kosten voor dabrafenib/trametinib (Tafinlar/Mekinist®) voor de adjuvante behandeling van volwassen patiënten met melanoom in stadium III met een BRAF V600-mutatie, na complete resectie.

Het doel van deze budget impact analyse is een schatting te maken van de kosten die met het gebruik van het middel gepaard gaan. Hierbij wordt in principe uitgegaan van de kosten wanneer alle patiënten met de indicatie waarvoor na advisering door de Wetenschappelijke Advies Raad (WAR) is vastgesteld dat er sprake is van stand van de wetenschap en praktijk, ook daadwerkelijk met dit middel behandeld zullen worden.

Indien relevant, wordt hierbij ook rekening gehouden met een eventuele kostenbesparing door substitutie van de huidige behandeling.

### 1.1 **Geregistreerde indicatie**

De geregistreerde indicatie luidt als volgt: "Dabrafenib in combinatie met trametinib is geïndiceerd voor de adjuvante behandeling van volwassen patiënten met melanoom in stadium III met een BRAF V600-mutatie, na complete resectie."<sup>[1,2]</sup>

Dabrafenib in combinatie met trametinib voldoet aan de 'stand van de wetenschap en praktijk' bij de adjuvante behandeling van patiënten met melanoom in stadium III met ECOG 0-1, lymfekliermetastase >1mm met een BRAF V600E of BRAF V600K-mutatie, na complete resectie.

### 1.2 **Plaats in het behandelalgoritme**

Tot voor kort kregen patiënten met melanoom geen adjuvante behandeling in stadium III. De Commissie ter beoordeling van Oncologische Middelen (cieBOM) heeft recentelijk voorlopig positieve adviezen gegeven voor het toepassen van dabrafenib/trametinib, nivolumab en pembrolizumab bij patiënten met een melanoom in stadium III. Bij nivolumab wordt dit ingeperkt tot alleen stadium IIIB en IIIC.

In deze budget impact analyse worden alleen de kosten van de inzet van dabrafenib/trametinib doorgerekend voor de komende drie jaar. Daarnaast zullen de behandelkosten (per patiënt) voor nivolumab en pembrolizumab (beiden PD-1 remmers) getoond worden ter vergelijking. Omdat er voor patiënten met melanoom in stadium III voorheen geen behandeling was, levert de introductie van dabrafenib/trametinib geen besparingen op.



## 2 Uitgangspunten

### 2.1 Aantal patiënten

Melanoom is de tweede meest voorkomende kankersoort in Nederland. In 2016 was de incidentie 6.588 en de prevalentie 40.680. Melanoom komt iets vaker voor bij vrouwen (56%) dan bij mannen. Het komt voornamelijk voor bij personen tussen de 50 en 75 jaar. De incidentie van melanoom is de laatste jaren gestegen.<sup>[3]</sup> Deze toename kan veroorzaakt zijn door overdadige en intermitterende blootstelling aan zonlicht in de jeugd bij personen met een blanke huid en mogelijk door andere bronnen van UV straling, zoals via de zonnebank of hoogtezon.<sup>[4]</sup>

In de afgelopen 10 jaar is het aantal incidente patiënten met melanoom met ongeveer 8% per jaar gestegen.<sup>[3]</sup> Met dit percentage zal in deze budget impact analyse (BIA) worden gerekend om het aantal patiënten jaarlijks te laten stijgen. In 2019 zullen er naar verwachting ongeveer  $6.588 \times 1,08^3 = 8.299$  nieuwe patiënten bijkomen.

Er zijn geen gegevens bekend over het exacte aantal patiënten met stadium III melanoom in Nederland. Er wordt hier uitgegaan van schattingen die zijn opgesteld door een Nederlandse chirurg-oncoloog die zijn berekeningen weer baseert op verschillende databronnen en publicaties. De stappen om tot het totaal aantal patiënten te komen zullen hieronder één voor één toegelicht worden. De berekeningen voor jaar 1 (uitgaande van 8.299 patiënten) worden hieraan toegevoegd voor extra duidelijkheid.

- 1) 23-24% van de patiënten met een melanoom heeft stadium II melanoom, waarvan ongeveer 16% een positieve sentinel node (SN) heeft waardoor zij als stadium IIIA worden geclassificeerd.  
 $= 8.299 \times 23,5\% \times 16\% = 312$  patiënten
- 2) 4-5% van de patiënten met een melanoom heeft een melanoom met een Breslow > 4mm, waarvan 30% een kans heeft op SN metastasen en daarmee stadium IIIA heeft.  
 $= 8.299 \times 4,5\% \times 30\% = 112$  patiënten
- 3) Van de patiënten met stadium II melanoom blijkt 5% later toch stadium IIIA te hebben als gevolg van een fout negatieve SN.  
 $= 8.299 \times 23,5\% \times 5\% = 98$  patiënten
- 4) De verhouding tussen het aantal patiënten met melanoom in stadium IIIA, IIIB en IIIC is ongeveer 1/3 per subgroep. Het aantal patiënten dat uit stap 1 t/m 3 komt (allemaal IIIA) kan dus vermenigvuldigd worden met 3.
- 5)  $= 312 + 112 + 98 = 522$  patiënten  $\times 3 = 1565$  patiënten.\* Dit aantal moet vervolgens weer iets naar beneden bijgesteld worden omdat maar ongeveer 50% van de patiënten met stadium IIIA voldoet aan het criterium van > 1mm in diameter. Van het totale aantal bij punt 4 moet dus 1/6 afgehaald worden (het totale aandeel van type IIIA is 1/3).  
 $= 1565 \times 5/6 = 1304$  patiënten

\* In de berekeningen worden patiëntenaantallen niet afgerond waardoor het uiteindelijke aantal soms onjuist lijkt. Het uiteindelijke aantal patiënten wordt wel afgerond.

- 6) Het aantal moet vervolgens nog aangevuld worden met een groep patiënten die vanuit stadium I in stadium III komt. Het gaat hier om 5% van de patiënten die bij diagnose stadium I hadden (72%). Deze patiënten zijn vervolgens ook weer gelijk verdeeld over stadium IIIA, IIIB en IIIC. Ook hier geldt dat maar ongeveer 50% van de patiënten met stadium IIIA voldoet aan het criterium van > 1mm in diameter. Het aantal patiënten uit deze stap moet dus vermenigvuldigd worden met 5/6 (net als bij stap 5).  
=  $8.299 \times 72\% \times 5\% \times 5/6 = 249$  patiënten.

Totaal dus  $1304$  (uit stap 5) +  $249 = 1553$  patiënten

- 7) Ongeveer 50% van alle patiënten (uit stap 6) heeft een BRAF mutatie en komt daarmee in aanmerking voor dabrafenib/trametinib.  
=  $1553$  (uit stap 6)  $\times 50\% = 776$  patiënten
- 8) Van deze groep zal ongeveer 95% (aannname) daadwerkelijk een adjuvante behandeling starten.  
=  $776$  (uit stap 7)  $\times 95\% = \mathbf{738}$  patiënten

In bovenstaande berekening wordt geen correctie gedaan voor het feit dat het Zorginstituut alleen 'stand van de wetenschap en praktijk' concludeert voor patiënten met ECOG 0-1 en patiënten met een BRAF V600E of BRAF V600K-mutatie. De verwachting is dat deze patiënten het merendeel zullen uitmaken van de totale patiëntengroep. Daarnaast beschikt het Zorginstituut op dit moment niet over gegevens om een nauwkeurige correctie uit te voeren. In de conclusie zal hierover een opmerking gemaakt worden.

De hierboven berekende 738 patiënten zullen niet allen met dabrafenib/trametinib starten – ook de behandeling met pembrolizumab (IIIA/B/C) of nivolumab (IIIB/C) is een optie.

In deze budget impact analyse zullen 2 scenario's doorgerekend worden:

#### Scenario 1

De verdeling van patiënten is gelijk gesteld aan de huidige verdeling in de gemetastaseerde fase: 35% krijgt dabrafenib/trametinib en 65% krijgt een PD-1 remmer.<sup>[5]</sup> Voor patiënten met stadium IIIA melanoom betekent dit 65% pembrolizumab, bij patiënten met melanoom in stadium IIIB en IIIC is dit 32,5% pembrolizumab en 32,5% nivolumab. Samengenomen zal dus 35% van het totaal aantal patiënten starten met dabrafenib/trametinib.

Het aantal patiënten dat met dabrafenib/trametinib behandeld zal worden in scenario 1 komt daarmee op:  $738 \times 35\% = 258$  patiënten.

#### Scenario 2

De werkgroep Immunotherapie Nederland voor Oncologie geeft aan dat in de dagelijkse praktijk de voorkeur uitgaat naar immunotherapie voor de adjuvante behandeling van stadium III melanoom. Het percentage patiënten dat dabrafenib/trametinib zal gebruiken ligt naar verwachting tussen de 5 à 10%. In scenario 2 wordt daarom uitgegaan van het gemiddelde hiervan: 7,5% van de patiënten start met dabrafenib/trametinib.

Het aantal patiënten dat met dabrafenib/trametinib behandeld zal worden in scenario 2 komt daarmee op:  $738 \times 7,5\% = 55$  patiënten.

Bovenstaande patiëntenaantallen gelden voor het eerste jaar na marktintroductie. De aantallen voor jaar 2 en jaar 3 zijn hoger omdat hier rekening is gehouden met de stijgende incidentie. Zie tabel 1 voor de patiëntenaantallen voor de eerste 3 jaar.

**Tabel 1: Geschatte aantal patiënten met melanoom in stadium III met een BRAF V600-mutatie, na complete resectie dat jaarlijks in aanmerking komt voor behandeling met dabrafenib/trametinib.**

	Jaar 1	Jaar 2	Jaar 3
Scenario 1*	258	279	301
Scenario 2**	55	60	65

\*Scenario 1 gaat uit van een marktverdeling van 35% voor dabrafenib/trametinib en 65% PD-1 remmer.

\*\*Scenario 2 gaat uit van een marktverdeling van 7,5% voor dabrafenib/trametinib en 92,5% PD-1 remmer.

Er is op dit moment geen reden om aan te nemen dat dabrafenib/trametinib off-label ingezet zal gaan worden. Er lopen dit moment wel verschillende studies die de inzet van dabrafenib/trametinib bij onder andere longkanker, schildklierkanker en darmkanker onderzoeken.

Het Zorginstituut kiest er voor om alle nieuwe patiënten halverwege het eerste jaar te laten instromen. De reden voor deze keuze is dat in een real-life setting patiënten verspreid over het jaar ziek worden, en niet allemaal bij de start van een nieuw jaar. Hiermee wordt voorkomen dat voor alle nieuwe patiënten van dat jaar de behandelkosten voor een volledig jaar worden berekend. Er wordt daarnaast niet meer uitgegaan van kalenderjaren, maar van jaar 1, jaar 2 en jaar 3 na opname van het geneesmiddel in het basispakket.

## 2.2 Substitutie

In deze budget impact analyse zullen alleen de kosten van dabrafenib/trametinib voor drie jaar worden doorgerekend. Tot voort kort werden patiënten met stadium III melanoom niet behandeld in de adjuvante fase. De introductie van dabrafenib/trametinib zal dus geen besparingen opleveren ten opzichte van de huidige situatie.

## 2.3 Kosten per patiënt per jaar

Dabrafenib kost €6.489,92 per 120 capsules van 75mg; trametinib kost €6.137,21 per 30 tabletten van 2mg. De aanbevolen dosering is tweemaal daags 150 mg dabrafenib (2 capsules) en éénmaal daags trametinib 2mg (1 tablet). De behandeling met dabrafenib/trametinib duurt maximaal 12 maanden.

**Tabel 2: Duur van de behandeling met dabrafenib/trametinib zoals gemeten in de COMBI-AD trial.<sup>[6]</sup>**

Month	Patients on treatment (N)	% On Tx
0	435	100.0%
1	411	94.5%
2	381	87.6%
3	366	84.1%
4	352	80.9%
5	339	77.9%
6	328	75.4%
7	319	73.3%
8	310	71.3%
9	303	69.7%
10	294	67.6%
11	238	54.7%
12	3	0.7%
13	0	0.0%

De registratiehouder geeft aan dat veel patiënten de behandeling vroegtijdig staken (zie tabel 2), de dosering soms wordt bijgesteld (naar beneden) en dat de therapietrouw niet altijd 100% is. De registratiehouder berekent aan de hand van deze gegevens een relatieve doseringsintensiteit van 61% voor dabrafenib en 65% voor trametinib. Deze relatieve doseringsintensiteit wordt aangehouden gedurende de gehele behandelperiode van 12 maanden.

Bij een behandelduur van 12 maanden komen de kosten van dabrafenib op € 48.140 en van trametinib op € 48.509. In totaal kost de behandeling daarmee € 96.648 (zie tabel 3 voor de berekening).

**Tabel 3: Kosten per patiënt voor toepassing van dabrafenib/trametinib bij de adjuvante behandeling van volwassen patiënten met melanoom in stadium III met een BRAF V600-mutatie, na complete resectie.**

	<i>dabrafenib</i>	<i>trametinib</i>	<i>totaal</i>
Dagelijkse dosering*	2x daags 2 capsules van 75mg	1x daags 1 tablet van 2 mg	
Aantal capsules/tabletten per dag	4	1	
Inkoopkosten	€6.489,92 per 120 capsules	€6.137,21 per 30 tabletten	
Prijs per capsule/tablet	€ 54,08	€ 204,57	
Kosten per dag	€ 216,33	€ 204,57	€ 420,90
Kosten per maand (30,4 dagen), met in achtname van de doseringsintensiteit**	€ 4.011,64	€ 4.042,38	€ 8.054,01
<b>Totale kosten (12 maanden behandeling)</b>	<b>€ 48.139,63</b>	<b>€ 48.508,51</b>	<b>€ 96.648,14</b>

\* gebaseerd op de DDD van de WHO

\*\* er wordt uitgegaan van een doseringsintensiteit van 61% voor dabrafenib en 65% voor trametinib.

Ter vergelijking zullen hier ook de totale kosten per patiënt genoemd worden voor de behandeling met pembrolizumab en nivolumab.

Omdat pembrolizumab en nivolumab op dit moment nog niet als standaardbehandelingen kunnen worden gezien, zijn de totale kosten van dabrafenib/trametinib niet afgezet tegenover de totale kosten van pembrolizumab en nivolumab. Ook in de farmaco-economische analyse zijn pembrolizumab en nivolumab niet als vergelijkende behandelingen meegenomen in de adjuvante setting.

In de fase 3 studie waarin pembrolizumab is onderzocht werd uitgegaan van 18 toedieningen met pembrolizumab (dit duurde ongeveer een jaar). Pembrolizumab kost € 1.312,18 per 50 mg. Per toediening is 200 mg pembrolizumab nodig; de kosten komen daarmee op € 5.249 per toediening. In totaal komen de behandelkosten per patiënt daarmee uit op € 5.249 x 18 = € 94.477. Bij pembrolizumab is het ook zo dat veel patiënten de behandeling vroegtijdig staken. Het lijkt daarom reëel om ook bij pembrolizumab (en hieronder ook voor nivolumab) uit te gaan van een lagere relatieve doseringsintensiteit. Het Zorginstituut kiest voor de aanpak waarbij de relatieve doseringsintensiteit voor alle drie de behandelingen gelijk wordt gezet – er wordt een percentage van 63% voor pembrolizumab en nivolumab aangehouden (het gemiddelde van dabrafenib/trametinib). Het Zorginstituut benadrukt dat het hier slechts gaat om een ruwe indicatie van de verschillen in behandelkosten.

De gemiddelde behandelkosten voor pembrolizumab komen daarmee uit op € 59.521 per patiënt. Hierbij zijn de kosten gerelateerd aan de toediening nog niet meegenomen (in het farmaco-economische model wordt uitgegaan van €653,92 per toediening). De totale kosten zouden dan uitkomen op € 59.521 + (18 x €653,92 x 63%) = €66.936.

In de fase 3 studie waarin nivolumab is onderzocht bij patiënten met melanoom in stadium III werd uitgegaan van een behandelduur van 12 maanden (2-wekelijkse toediening, dus 26 toedieningen in totaal).<sup>[7]</sup>

Voor nivolumab zijn er flacons beschikbaar van 40 mg (€405,03), 100 mg (€1.012,56), en 240 mg (€2.430,15). De kosten van nivolumab zijn €10,13 per mg. Omdat de dosering van nivolumab afhangt van het lichaamsgewicht is er gerekend met aparte doseringen voor mannen en vrouwen. Nederlandse mannen wegen gemiddeld 84,9 kg en Nederlandse vrouwen gemiddeld 71,2 kg.<sup>[8]</sup> Het Zorginstituut gaat bij de berekeningen uit van spillage van de overgebleven substantie. De gemiddelde kosten per infusie zijn €2.632,68 voor mannen en €2.227,65 voor vrouwen. Omdat er iets meer vrouwen met melanoom zijn (56% vs. 44%) gaat het Zorginstituut uit van een gewogen gemiddelde prijs per infusie van € 2.406. In totaal komen de behandelkosten per patiënt daarmee uit op 26 x €2.406 = €62.552. Ook bij de behandeling met nivolumab wordt rekening gehouden met een relatieve doseringsintensiteit van 63%. De gemiddelde behandelkosten komen daarmee uit op €39.408. Hierbij zijn de kosten gerelateerd aan de toediening nog niet meegenomen. De totale kosten zouden dan uitkomen op ongeveer €39.408 + (26 x €653,92 x 63%) = €50.119.

Uit bovenstaande berekeningen kan geconcludeerd worden dat de kosten van de behandeling met dabrafenib/trametinib hoger liggen (€96.648 per patiënt) dan de behandeling met pembrolizumab (€66.936) of nivolumab (€50.119). Hierbij is rekening gehouden met aanvullende kosten rondom de toediening voor de PD-1 remmers. Het gaat hier om een grove inschatting waarbij de aanname wordt gedaan

dat de relatieve doseringsintensiteit voor alle behandelingen gelijk zal zijn.

Tot slot dient te worden vermeld dat er in deze BIA geen rekening wordt gehouden met het eigen risico en/of eigen bijdragen.

## **2.4 Aannames**

De berekeningen zijn gebaseerd op de volgende aannames:

- De incidentie van melanoom stijgt ieder jaar met 8%.
- Er wordt uitgegaan van de aannames rondom de patiëntenaantallen zoals opgesteld door een klinisch expert.
- De gemiddelde behandelduur is 12 maanden.
- Patiënten worden het eerste jaar 6 maanden behandeld (ze stromen halverwege het jaar in) en het daaropvolgende jaar nog eens 6 maanden.
- In scenario 1 wordt uitgegaan van een marktverdeling van 35% dabrafenib/trametinib en 65% PD-1 remmer(s); in scenario 2 wordt uitgegaan van 7,5% dabrafenib/trametinib en 92,5% PD-1 remmer(s).
- Er wordt uitgegaan van een doseringsintensiteit van 61% voor dabrafenib en 65% voor trametinib. Voor pembrolizumab en nivolumab wordt het gemiddelde hiervan aangehouden: 63%.
- Er wordt uitgegaan van de lijstprijs van dabrafenib, trametinib, pembrolizumab en nivolumab.
- Omdat alle patiënten tegenwoordig een BRAF test krijgen, zijn de kosten hiervoor niet opgenomen in de BIA.

### 3 Budget impact analyse

Er zijn twee scenario's berekend die verschillen met betrekking tot de marktpenetratie van dabrafenib/trametinib ten opzichte van PD-1 remmers. In scenario 1 wordt uitgegaan van een marktverdeling van 35% en 65% voor respectievelijk dabrafenib/trametinib en PD-1 remmers. In scenario 2 wordt uitgegaan van een verdeling van 7,5% en 92,5% voor respectievelijk dabrafenib/trametinib en PD-1 remmers.

In Tabel 4 staat een overzicht van de totale budget impact wanneer dabrafenib/trametinib aan het bestaande behandelingsarsenaal wordt toegevoegd voor de adjuvante behandeling van patiënten met melanoom in stadium III met een BRAF V600-mutatie, na complete resectie."

In de tabel zijn alleen de geneesmiddelkosten meegenomen, mogelijke extra kosten of besparingen ten laste van het bredere gezondheidsbudget zijn hierbij buiten beschouwing gelaten.



**Tabel 4: Raming van de totale kosten van de toevoeging van dabrafenib/trametinib aan het behandelarsenaal voor de adjuvante behandeling van volwassen patiënten met melanoom in stadium III met een BRAF V600-mutatie, na complete resectie.**

<b><u>Scenario 1</u><sup>2</sup></b>					
	<b>startende patiënten</b>	<b>kosten per patiënt (6 mnd behandeling)</b>	<b>patiënten met voorgezette behandeling</b>	<b>kosten per patiënt (6 mnd behandeling)</b>	<b>totale kosten</b>
jaar 1	258	€ 48.324			€ 12.467.610
jaar 2	279	€ 48.324	258	€ 48.324	€ 25.950.025
jaar 3	301	€ 48.324	279	€ 48.324	€ 28.027.960
<b><u>Scenario 2</u><sup>3</sup></b>					
	<b>startende patiënten</b>	<b>kosten per patiënt (6 mnd behandeling)</b>	<b>patiënten met voorgezette behandeling</b>	<b>kosten per patiënt (6 mnd behandeling)</b>	<b>totale kosten</b>
jaar 1	55	€ 48.324			€ 2.657.824
jaar 2	60	€ 48.324	55	€ 48.324	€ 5.557.268
jaar 3	65	€ 48.324	60	€ 48.324	€ 6.040.509

<sup>2</sup> Scenario 1 gaat uit van een marktverdeling van 35% voor dabrafenib/trametinib en 65% voor PD-1 remmer(s).

<sup>3</sup> Scenario 2 gaat uit van een marktverdeling van 7,5% voor dabrafenib/trametinib en 92,5% voor PD-1 remmer(s).



## 4 Conclusie

De indicatie uitbreiding van dabrafenib/trametinib (Tafinlar/Mekinist®) bij de adjuvante behandeling van volwassen patiënten met melanoom in stadium III met een BRAF V600-mutatie, na complete resectie, zal gepaard gaan met meerkosten die geraamd worden tussen de €6 en €28 miljoen euro in het derde jaar na opname in het pakket. Deze range reflecteert de onzekerheid rondom de marktpenetratie van dabrafenib/trametinib ten opzichte van PD-1 remmers.

Deze budget impact analyse is mogelijk een lichte overschatting omdat er niet gecorrigeerd is voor patiënten met een BRAF mutatie anders dan de BRAF V600E of BRAF V600K-mutatie (alleen voor deze patiënten geldt de 'stand van wetenschap en praktijk'). Ook is er geen correctie uitgevoerd voor ECOG status (alleen voor patiënten met ECOG 0-1 geldt de 'stand van wetenschap en praktijk'). De invloed hiervan zal waarschijnlijk klein zijn.

Tot slot is er een kleine groep patiënten niet meegenomen in de berekening: patiënten met stadium III melanoom ten gevolge van microsatellieten. De invloed hiervan op de BIA zal waarschijnlijk klein zijn.

*De inhoudelijke bespreking is afgerond in de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) vergadering van 27 mei 2019.*



## 5 Referenties

- 1 European Medicines Agency (2018). Samenvatting van de productkenmerken Dabrafenib.
- 2 European Medicines Agency (2018). Samenvatting van de productkenmerken Trametinib.
- 3 IKNL (2019). Cijfers over kanker - melanoom van de huid en externe genitaliën.
- 4 Strickland LR, Pal HC, Elmets CA, et al. Targeting drivers of melanoma with synthetic small molecules and phytochemicals. *Cancer Lett* 2015; 359: 20-35.
- 5 Dutch Melanoma Treatment Registry
- 6 Long, G. V. Hauschild, A. Santinami M. et al. Adjuvant Dabrafenib plus Trametinib in Stage III BRAF-Mutated Melanoma. *New England Journal of Medicine* 377, 1813-1823, doi:10.1056/NEJMoa1708539 (2017).
- 7 Weber, J., Mandala, M., Del Vecchio, M. et al. (2017). Adjuvant nivolumab versus ipilimumab in resected stage III or IV melanoma. *New England Journal of Medicine*, 377(19), 1824-1835.
- 8 Centraal bureau voor de Statistiek. 2018. Lengte en gewicht Ned. bevolking naar leeftijd en geslacht, 1998/2000.



Farmaco-economisch herbeoordelingsrapport  
voor dabrafenib/trametinib  
(Tafinlar®/Mekinist®) bij de adjuvante  
behandeling van volwassen patiënten met  
melanoom in stadium III met een BRAF V600-  
mutatie, na complete resectie

onderdeel van de (her) beoordeling van specialistische  
geneesmiddelen

Datum        9 april 2020  
Status       Definitief

## Colofon

Volgnummer	2020006559
Contactpersoon	Mevr. J.E. de Boer, arts (niet praktiserend), secretaris JBoer@zinl.nl
Auteur(s)	Mevr. Dr. C. Sweegers
Afdeling	Sector Zorg, afdeling Pakket
Fabrikant	Novartis Pharma B.V.



## Inhoud

### Colofon—1

### Samenvatting—5

<b>1</b>	<b>Inleiding—11</b>
1.1	Geregistreerde indicatie—11
1.2	Aandoening en verloop van de ziekte—11
1.3	Epidemiologie—12
1.4	Onderzoeksvraag—12
<b>2</b>	<b>Methoden—13</b>
2.1	Patiëntenpopulatie—13
2.2	Interventie—14
2.3	Vergelijkende behandeling—14
2.4	Klinische uitkomsten—14
2.5	Tijdshorizon—17
2.6	Analyse techniek—17
2.7	Economisch model—17
2.7.1	Modelstructuur—17
2.7.2	Cyclusduur, cohortgrootte en modelinstroom—17
2.7.3	Gezondheidstoestanden—17
2.7.4	Perspectief—18
2.7.5	Discontering—18
2.8	Inputgegevens—18
2.8.1	Modeltransities & extrapolatie—18
2.8.2	Kwaliteit van leven en utiliteiten—25
2.8.3	Kosten—27
2.8.4	Modelaannames—38
2.9	Validatie—39
2.9.1	Validatie van het conceptuele model—39
2.9.2	Validatie van de input data—39
2.9.3	Technische validatie—39
2.9.4	Output validatie—40
2.10	Sensitiviteit en scenarioanalyses—40
2.10.1	Univariate gevoeligheidsanalyses—40
2.10.2	Probabilistische gevoeligheidsanalyses (PSA)—41
2.10.3	Scenarioanalyses—41
2.10.4	Value Of Information (VOI) analyse—43
<b>3</b>	<b>Resultaten Farmaco-economische evaluatie—45</b>
3.1	Ziektelast—45
3.2	Incrementele en totale effecten—45
3.3	Incrementele en totale kosten—46
3.4	Incrementele kosteneffectiviteitsratio's—47
3.5	Gevoeligheidsanalyses—47
3.5.1	Univariate gevoeligheidsanalyses—47
3.5.2	Probabilistische gevoeligheidsanalyses (PSA)—51
3.5.3	Scenarioanalyses—53
3.5.4	Value Of Information (VOI) analyse—59
<b>4</b>	<b>Discussie en Conclusies—61</b>

**5            Literatuur—63**

**Bijlage 1—65**

## Samenvatting

De minister voor Medische Zorg en Sport heeft Zorginstituut Nederland verzocht een inhoudelijke toetsing uit te voeren van dabrafenib/trametinib (Tafinlar/Mekinist®) in het kader van de pakketbeoordeling van specialistische geneesmiddelen. Onderdeel van deze toetsing is de onderbouwing en schatting van de kosteneffectiviteit. Op basis van de analyses die door de registratiehouder zijn uitgevoerd en aangeleverd stelt Zorginstituut Nederland een farmaco-economisch rapport vast.

Dabrafenib/trametinib (Tafinlar/Mekinist®) is geïndiceerd voor de adjuvante behandeling van volwassen patiënten met melanoom in stadium III met een BRAF V600-mutatie, na complete resectie. Zorginstituut Nederland heeft na advisering door de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) geconcludeerd dat dabrafenib in combinatie met trametinib voldoet aan de 'stand van de wetenschap en praktijk' bij de adjuvante behandeling van patiënten met melanoom in stadium III met ECOG 0-1, lymfekliermetastase >1mm met een BRAF V600E of BRAF V600K-mutatie, na complete resectie.

### **Economische Evaluatie**

De registratiehouder heeft een economische evaluatie uitgevoerd door middel van een kostenutiliteitsanalyse. Daarbij is gebruik gemaakt van een semi-Markov patiënt cohort model. De studieresultaten gemeten over een periode van 5 jaar zijn geëxtrapoleerd naar een tijdsperiode van 50 jaar. De analyse is uitgevoerd vanuit het maatschappelijk perspectief. De gekozen tijdshorizon is levenslang. Er is een discontering toegepast van 4% op toekomstige kosten en 1,5% op toekomstige effecten.

### **Vergelijkende behandeling**

In de economische evaluatie is dabrafenib/trametinib vergeleken met placebo.

### **Effecten**

De effecten van de behandelingen zijn uitgedrukt in voor kwaliteit van leven gecorrigeerde levensjaren (QALYs) en gewonnen levensjaren (LYG). De registratiehouder rapporteert een gemiddelde gezondheid van 11,43 QALYs per patiënt door inzet van dabrafenib/trametinib. Bij placebo is dit 9,01 QALYs. De totale gemiddelde gezondheidswinst is 2,42 QALYs per patiënt ten opzichte van placebo.

Voor wat betreft LYG resulteert het model in een gemiddeld aantal LYG van 13,48 door inzet van dabrafenib/trametinib, bij placebo is dit 10,81 LYG. Het incrementele effect voor LYG komt daarmee op 2,67.

### **Kosten**

In het model zijn de kosten binnen de gezondheidszorg, patiënt en familiekosten, en de kosten in andere sectoren opgenomen. De gemiddelde kosten per patiënt bedragen €236.635 voor dabrafenib/trametinib en €204.927 voor placebo. De gemiddelde incrementele kosten per patiënt bedragen €32.595.

### **Kosteneffectiviteit**

De registratiehouder rapporteert incrementele kosteneffectiviteitsratio's (ICERs) van €11.885 per LYG en van €13.127 per QALY ten opzichte van placebo.

Als ook de medische kosten in gewonnen levensjaren worden meegenomen dan komt de ICER uit op €19.837 per QALY.

De univariate gevoeligheidsanalyses laten zien dat het model vooral gevoelig is voor de gekozen tijdshorizon. In de top 5 van meest invloedrijke parameters in deze analyse staan ook nog: de leeftijd van de patiënt, de disconteringsvoet van de effecten en de relatieve doseringsintensiteit van dabrafenib en trametinib.

De resultaten van de probabilistische sensitiviteitsanalyse zoals gerapporteerd door de registratiehouder laten zien dat de kans dat dabrafenib/trametinib kosteneffectief is ten opzichte van placebo bij een referentiewaarde van €50.000 per QALY bijna 100% is. De gemiddelde ICER van de 1000 simulaties die de registratiehouder deed was €14.595 per QALY.

### **Discussie**

Voor de verschillende aspecten van de kosteneffectiviteitsanalyse (modelstructuur en analysetechniek, inputgegevens, validatie en gevoeligheidsanalyses, en resultaten) heeft Zorginstituut Nederland beoordeeld welke bronnen van onzekerheid aanwezig zijn. Hierbij is gelet op transparantie, methodologie, onnauwkeurigheid, bias, en het gebrek aan bewijs. De meest belangrijke kritiekpunten worden genoemd, de overige kritiekpunten staan vermeld in het rapport.

De methodologie van de kosteneffectiviteitsanalyse sluit niet aan op het referentiekader (richtlijn economische evaluaties) bij de volgende onderdelen:

- Het Zorginstituut vindt een cyclusduur van 1 maand beter aansluiten bij het ziektebeeld dan de gekozen cyclusduur van 6 maanden. De scenario analyse met een cyclusduur van 1 maand laat echter zien dat ook hier de ICER ruim onder de referentiewaarde blijft (€23.967).
- Het Excel model is zeer complex wat de transparantie van het model niet ten goede komt.

Er is sprake van onnauwkeurigheid (imprecisie) bij de volgende aspecten in het model:

- Er is onzekerheid over het ziekteverloop van de patiënten in het model. Het gaat daarbij bijvoorbeeld over de kans dat de patiënt metastasen op afstand ontwikkelt, en hoe snel dit gebeurt. De registratiehouder heeft hiervoor beperkt gegevens verzameld. Ook is het onzeker hoe lang patiënten progressievrij blijven na het starten van een behandeling bij gemetastaseerde ziekte. De data die hiervoor gebruikt wordt zijn zeer immatuur. Ook gegevens over de algehele overleving zijn nog immatuur omdat de finale analyse nog niet heeft plaatsgevonden. De registratiehouder heeft al deze parameters echter wel goed onderzocht in verschillende gevoeligheidsanalyses. In vrijwel alle gevallen blijft de ICER onder de referentiewaarde.
- De inputwaarden omtrent productiviteitskosten en mantelzorgkosten zijn gebaseerd op diverse aannames en daarmee onzeker. Deze parameters hebben echter relatief weinig invloed op de ICER.

### **Eindconclusie**

Het Zorginstituut concludeert na advisering door de WAR dat de kosteneffectiviteitsanalyse van dabrafenib/trametinib bij de adjuvante behandeling van volwassen patiënten met melanoom in stadium III met een BRAF V600-mutatie, na complete resectie van voldoende methodologische kwaliteit is.

Bij een referentiewaarde van €50.000 per QALY is dabrafenib/trametinib kosteneffectief ten opzichte van placebo. De ICER zal zich waarschijnlijk ergens tussen de €13.127 en €23.967 bevinden. Deze range heeft te maken met de cyclusduur van het model. De cyclusduur van een model geeft aan met welke frequentie alle parameters in het model worden doorgerekend. In de oncologie hebben modellen meestal een cyclusduur van één maand. Hoewel de analyse met de kortere cyclusduur (één maand) met een ICER van €23.967 beter aansluit bij het ziektebeeld is deze analyse echter minder uitgebreid gevalideerd. Het Zorginstituut kiest er daarom voor om een range te presenteren omdat er geen uitspraak gedaan kan worden over welke ICER meer realistisch is.

*De inhoudelijke bespreking is afgerond in de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) vergadering van 24 februari 2020.*



## Afkortingen

BI	Betrouwbaarheidsinterval
CBS	Centraal bureau voor de statistiek
CEAC	Cost-effectiveness acceptability curve
cieBOM	Commissie ter Beoordeling van Oncologische Middelen
DBC	Diagnose behandel combinatie
DMFS	Distant metastasis free survival
DR	Distant recurrence
EVPI	Expected value of perfect information
HR	Hazard rate
ICER	Incremental cost-effectiveness ratio/incrementele kosteneffectiviteitsratio
iMTA	Institute for Medical Technology Assessment
KEA	kosteneffectiviteitsanalyse
KM	Kaplan Meier
KUA	kostenutiliteitsanalyse
LR	Locoregional recurrence
LYG	Life-year gained/gewonnen levensjaar
OS	Overall Survival
PSA	Probabilistic Sensitivity Analysis/probabilistische gevoeligheidsanalyse
QALY	Quality adjusted life-year/voor kwaliteit van leven gecorrigeerd levensjaar
RFS	Relapse-free survival
SmPC	Samenvatting van productkenmerken
VOI	Value of information
WAR	Wetenschappelijke Adviesraad
ZIN	Zorginstituut Nederland



## 1 Inleiding

Op verzoek van de minister voor Medische Zorg en Sport voert Zorginstituut Nederland inhoudelijke toetsingen uit ten behoeve van de pakketbeoordeling specialistische geneesmiddelen.

In dit farmaco-economisch rapport wordt de kosteneffectiviteit getoetst van dabrafenib/trametinib (Tafinlar/Mekinist®) voor de adjuvante behandeling van volwassen patiënten met melanoom in stadium III met een BRAF V600-mutatie, na complete resectie. Het Zorginstituut beoordeelt de kosteneffectiviteit en methodologische kwaliteit op basis van de analyses die door de registratiehouder zijn uitgevoerd en aangeleverd.

Het uitgangspunt voor de bepaling van de kosteneffectiviteit vormt de patiëntenpopulatie waarvoor het geneesmiddel is geregistreerd en waarvoor Zorginstituut Nederland na advisering door de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) een therapeutische meerwaarde heeft vastgesteld. Het Zorginstituut heeft de kosteneffectiviteit beoordeeld aan de hand van de volgende uitgangspunten:

- De vergelijkende behandeling
- De analyse techniek
- De inputgegevens
- De validatie en gevoeligheidsanalyse

### 1.1 **Geregistreeerde indicatie**

De kosteneffectiviteitsanalyse moet plaatsvinden bij patiënten met de geregistreeerde indicatie voor dabrafenib/trametinib. De geregistreeerde indicatie luidt als volgt: "Dabrafenib in combinatie met trametinib is geïndiceerd voor de adjuvante behandeling van volwassen patiënten met melanoom in stadium III met een BRAF V600-mutatie, na complete resectie."<sup>[1,2]</sup>

### 1.2 **Aandoening en verloop van de ziekte**

Het melanoom van de huid is een plaatselijke opeenhoping van pigmentcellen in de huid die veranderd zijn in kankercellen.<sup>3</sup> Het is de minst voorkomende vorm van huidkanker, maar het heeft een sterke neiging tot metastasering en heeft de hoogste mortaliteit in vergelijking met andere typen huidkanker.<sup>[4,5]</sup> Bij ongeveer 50% van de patiënten met melanoom is er sprake van een BRAF mutatie. Het gaat daarbij in de meeste gevallen (ongeveer 99%) om een V600 mutatie.<sup>[6]</sup>

De kans op herstel is groter naarmate het melanoom vroeger is ontdekt en behandeld. De prognose hangt af van het stadium van de tumor. De 5-jaars overleving voor patiënten is 93% bij stadium IIIA, 83% bij stadium IIIB, 69% bij stadium IIIC en 32% bij stadium IIID. Na 10 jaar is in dezelfde volgorde nog 88%, 77%, 60% en 24% in leven.<sup>[7]</sup> De kans op een curatieve behandeling van patiënten met een melanoom in stadium III door enkel een complete resectie is ongeveer 50%.<sup>[8]</sup>

De Commissie ter Beoordeling van Oncologische Middelen (cieBOM) heeft in de periode eind 2018/begin 2019 voorlopig positieve adviezen gegeven voor het toepassen van dabrafenib/trametinib, nivolumab en pembrolizumab bij patiënten met een melanoom in stadium III. Bij nivolumab wordt dit ingeperkt tot alleen stadium IIIB en IIIC.

### **1.3 Epidemiologie**

Melanoom is de tweede meest voorkomende kankersoort in Nederland. In 2017 was de incidentie 6.189. Het komt voornamelijk voor bij personen tussen de 50 en 75 jaar. De incidentie van melanoom is de laatste 10 jaar gestegen (al is er in 2017 wel een lichte daling te zien t.o.v. 2016).<sup>[9]</sup> Deze toename kan veroorzaakt zijn door overdadige en intermitterende blootstelling aan zonlicht in de jeugd bij personen met een blanke huid en mogelijk door andere bronnen van UV straling, zoals via de zonnebank of hoogtezon.<sup>[5]</sup>

### **1.4 Onderzoeksvraag**

De farmaco-economische analyse moet antwoord geven op de vraag of de toepassing van dabrafenib/trametinib in de dagelijkse klinische praktijk kosteneffectief is, dat wil zeggen dat de investering in dabrafenib/trametinib in verhouding staat tot de gezondheidswinst en eventuele financiële besparingen die het bewerkstelligt.

Om deze onderzoeksvraag te beantwoorden wordt de incrementele kosteneffectiviteitsratio van dabrafenib/trametinib ten opzichte van placebo bepaald.

## 2 Methoden

### 2.1 Patiëntenpopulatie

Vergoeding van dabrafenib/trametinib is aangevraagd voor volwassen patiënten met melanoom in stadium III met een BRAF V600-mutatie, na complete resectie.

De werkzaamheid en veiligheid van dabrafenib in combinatie met trametinib werden onderzocht in een fase III, multicenter, gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek bij patiënten met cutaan melanoom in stadium III met een BRAF V600 E/K-mutatie, na complete resectie. In de rest van dit rapport wordt naar deze studie verwezen als de 'COMBI-AD studie'.<sup>[10]</sup>

Er werden in totaal 870 patiënten gerandomiseerd naar de arm met de combinatietherapie (n=438) en de arm met placebo (n=432). De mediane follow-upduur (tijd vanaf randomisatie tot laatste contact of overlijden) was 2,83 jaar in de arm met de combinatie dabrafenib en trametinib en 2,75 jaar in de placeboarm.

De studiepopulatie komt niet geheel overeen met de Nederlandse populatie. Ten opzichte van de Nederlandse populatie lag de mediane leeftijd relatief laag. Op basis van cijfers van het IKNL<sup>[9]</sup> lijken Nederlandse patiënten met melanoom gemiddeld ongeveer 61 jaar te zijn (alle melanoomstadia samengenomen), ruim 10 jaar ouder dan de patiënten in de klinische trial. De registratiehouder heeft de gemiddelde leeftijd in het model aangepast naar de Nederlandse populatie. Daarnaast is ook het gewicht aangepast: het model gaat uit van een gewicht van 78,6 kg om deze meer aan te laten sluiten bij de Nederlandse situatie.

Naast de verschillen in leeftijd, is ook te zien dat in de COMBI-AD studie de V600E mutatie vaker voorkwam ten opzichte van de Nederlandse populatie (90% ten opzichte van 80%). Ongeveer 3% van de Nederlandse populatie met melanoom heeft een V600D/V600R mutatie. Deze patiënten waren niet in de studie geïnccludeerd. In de studie waren voornamelijk Kaukasische patiënten geïnccludeerd, waardoor het onbekend is of de resultaten te extrapoleren zijn naar andere ethnische groepen. Enkel patiënten met een ECOG status van 0 of 1 werden geïnccludeerd.

**Tabel 1: COMBI-AD studie: belangrijkste patiëntkenmerken.**

	<i>dabrafenib/trametinib</i>	<i>placebo</i>
Leeftijd	50	51
Geslacht (% man)	45	45
ECOG score (%)		
0	92	90
1	8	9
Onbekend	1	1
Tijd sinds diagnose (maanden)	5	6
BRAF mutatie status (%)		
V600E	91	91

V600K	9	9
Ziektestadium (%)		
IIIA	19	16
IIIB	39	43
IIIC	41	38
III ongespecificeerd	1	2

#### Discussie patiëntenpopulatie:

De patiëntkenmerken in de COMBI-AD trial komen niet geheel overeen met de Nederlandse populatie. Het voornaamste verschil betreft de gemiddelde leeftijd die in de Nederlandse populatie een stuk hoger ligt. De registratiehouder heeft de leeftijd aangepast naar de Nederlandse setting.

## **2.2 Interventie**

Het gaat hier om de behandeling met dabrafenib in combinatie met trametinib. Dit zijn beiden orale geneesmiddelen en moeten ofwel tweemaal daags (dabrafenib) ofwel eenmaal daags (trametinib) worden ingenomen. In principe duurt de behandeling 12 maanden, maar deze wordt eerder gestaakt wanneer de patiënt toxiciteit ervaart, of wanneer het klinische effect niet langer wordt behaald.<sup>[1,2]</sup>

## **2.3 Vergelijkende behandeling**

In het economische model wordt dabrafenib/trametinib vergeleken met placebo.

## **2.4 Klinische uitkomsten**

#### Recidiefvrije overleving (relapse-free survival: RFS)

De primaire analyse voor RFS en een eerste interim analyse voor OS was na een mediane follow up van 2,8 jaar. Een update voor RFS vond plaats na 44 maanden (3,6 jaar) mediane follow up. De OS analyse is toen niet geupdate omdat deze wordt uitgesteld totdat ~50% van het geplande aantal OS events heeft plaatsgevonden (verwacht in 2022).

Bij de primaire RFS analyse werd het primaire eindpunt gehaald: patiënten in de dabrafenib/trametinib-arm hadden een significant langere RFS dan patiënten in de placebo-arm met 53% minder risico op terugkeer van ziekte of overlijden (HR 0,47; 95% BI: 0,39-0,58;  $p < 0,001$  stratified log rank test).

Tijdens de ESMO 2018 zijn de resultaten van een update van de RFS analyse (data cut off 30 april 2018) gepresenteerd. Tijdens deze analyse was de mediane follow up 44 maanden in de dabrafenib/trametinib-arm vs. 42 maanden in de placebo arm (minimum studie follow-up was 40 maanden). In de dabrafenib/trametinib arm werd bij 174 patiënten (40%) terugkeer van ziekte geconstateerd, terwijl dat in de placebo-arm bij 253 patiënten (59%) het geval was. De mediane RFS werd niet bereikt in de dabrafenib/trametinib-arm (95% BI: 46,9 – not reached) vergeleken met 16,6 maanden in de placebo-arm (95% BI: 12,7 – 22,1).

#### Algehele overleving (overall survival: OS)

De tussentijdse analyse (na een mediane follow up van 2,8 jaar) is uitgevoerd met in totaal 153 sterfgevallen; 60 in de dabrafenib/trametinib-arm en 93 in de placebo-

arm, wat 26% vertegenwoordigt van het totale aantal van 597 sterfgevallen dat nodig is voor de finale OS-analyse.

De geschatte HR voor OS was 0,57 (95% BI:0,42-0,79) (gelaagde log-rangtest  $p = 0,0006$ , tweezijdig). Ondanks de lage  $p$ -waarde wordt dit resultaat niet als significant beschouwd omdat de tweezijdige drempel voor significantie bij deze eerste interim-analyse op  $p = 0,000019$  was vastgesteld.

Afstandsmetastasevrije overleving (distant metastasis free survival: DMFS)

In de dabrafenib/trametinib arm hadden minder patiënten metastasering op afstand of overleden: 110 patiënten (25%) vs. 152 in de placebo arm (35%) (HR 0,51; 95% BI: 0,40-0,65;  $p < 0,001$ ).<sup>[10]</sup>

Dit effect werd eveneens gezien tijdens de tweede analyse (data cut off 30 april 2018). Waarbij patiënten 46% minder kans hadden op metastasering op afstand of overlijden dan bij placebo. (HR of 0,53 (95% BI: 0,42-0,67).<sup>[12]</sup>

Tabel 2 geeft een samenvatting van de relevante uitkomstmaten die gebruikt zijn voor het bepalen van de effectiviteit van de behandelingen in het model.

**Tabel 2: Effectiviteit van dabrafenib/trametinib en placebo.** 1<sup>e</sup> interim analyse: minimaal 2,5 jaar (mediaan 2,8 jaar); 2<sup>e</sup> interim analyse: minimaal 40 maanden (mediaan; dabrafenib/trametinib 44 vs placebo 42). De resultaten van de primaire analyse zijn alleen ter informatie weergegeven, het model gaat voor zowel RFS en OS uit van de meest recente gegevens.

	<b>dabrafenib/trametinib</b> (n = 438) (n = 435) safety)	<b>placebo</b> (n = 432) (n = 432) (safety)	<b>Hazard ratio, betrouwbaarheidsinterval, p-waarde</b>
<b>Primaire analyse</b>			
<i>primaire uitkomstmaat</i>			
RFS events (1 <sup>e</sup> interim analyse)	163 (37%)	247 (57%)	0,47; 95% BI: 0,39-0,58; $P < 0,001$
Mediane RFS	Nog niet bereikt	16,6	(95% BI:44,5- nog niet bereikt) vs (95% BI; 12,7 – 22,1)
Schatting RFS 1 jaar	88%	56%	
Schatting RFS 2 jaar	67%	44%	
Schatting RFS 3 jaar	58%	39%	
<i>secundaire uitkomstmaten</i>			
1 <sup>e</sup> Interim analyse OS	60 (14%)	93 (22%)	HR 0,57; 95% BI:0,42-0,79; $P = 0,0006$

Schatting OS 1 jaar	97%	94%	
Schatting OS 2 jaar	91%	83%	
Schatting OS 3 jaar	86%	77%	
DMFS	110 (25%)	152 (35%)	0,51; 95% BI:(0,4-0,65; P<0,001
Freedom from Relapse (FFR)	163 (37%)	247 (57%)	0,47; 95% BI: 0,39-0,58; P<0,001
Bijwerkingen	422 (97%)	380 (88%)	
Ernstige bijwerkingen	155 (36%)	44 (10%)	
EQ-5D	Geen statistisch significante verschillen tussen beide armen	Geen statistisch significante verschillen tussen beide armen	
<b>Geüpdated analyse</b>			
<i>primaire uitkomstmaat</i>			
RFS	174 (40%)	253 (59%)	
Mediane RFS	Nog niet bereikt	16,6	(95% BI; 46,9- nog niet bereikt) vs (95% BI;12,7 - 22,1)
Schatting RFS 1 jaar	88%	56%	
Schatting RFS 2 jaar	67%	44%	
Schatting RFS 3 jaar	59%	40%	(95% BI: 55%-64%) vs (95% BI: 35%-45%)
Schatting RFS 4 jaar	54%	38%	(95% BI: 49%-59%) vs (95% BI: 34%-44%)
<i>secundaire uitkomstmaten</i>			
OS	Nog niet bereikt Aantal events nodig(~299)		
DMFS	102	130	0.53 (95% BI; 0.42-0.67)

## 2.5 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. De registratiehouder is uitgegaan van een tijdshorizon van 39 jaar (patiënten in het model zijn dan 100 jaar oud), wat neerkomt op een levenslange tijdshorizon omdat minder dan 1% van het cohort dan nog in leven is.

## 2.6 Analyse techniek

Indien er sprake is van een therapeutische meerwaarde dient een kosteneffectiviteitsanalyse (KEA) en/of een kostenutiliteitsanalyse (KUA) uitgevoerd te worden. In de economische evaluatie is gebruik gemaakt van een kostenutiliteitsanalyse om de kosteneffectiviteit van behandeling met dabrafenib/trametinib aan te kunnen tonen.

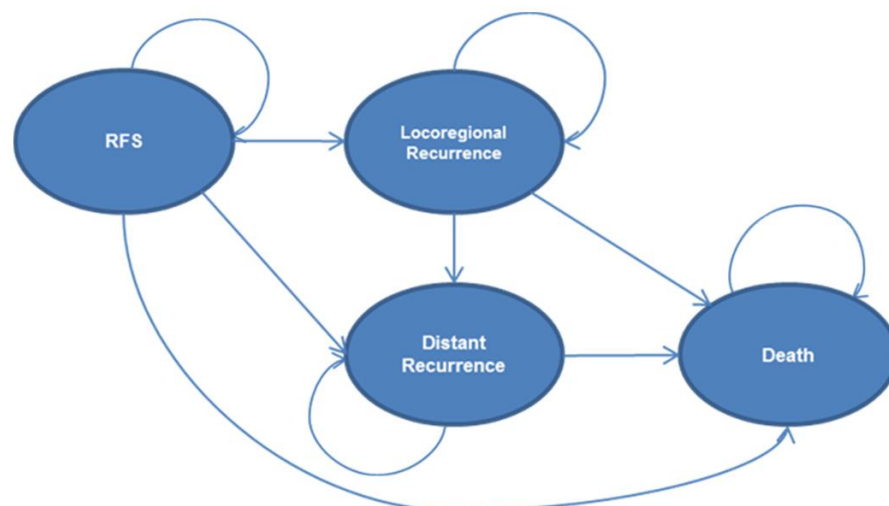
## 2.7 Economisch model

### 2.7.1 Modelstructuur

Er is gebruik gemaakt van een semi-Markov patiënt cohort model. Het model bevat tijdsafhankelijke transitiekansen die door middel van 'tunnel states' in het model zijn gebouwd. Transitiekansen worden alleen de eerste 10 jaar gevarieerd en blijven daarna constant.

### 2.7.2 Cyclusduur, cohortgrootte en modelinstroom

De cyclusduur is een half jaar. Er is gebruik gemaakt van patiënt-level data uit de COMBI-AD studie. Alle patiënten starten in de RFS gezondheidstoestand. In figuur 1 is de modelstructuur weergegeven.



**Figuur 1: Modelstructuur van het semi-Markov patiënt cohort model voor dabrafenib/trametinib bij adjuvante behandeling van volwassen patiënten met melanoom in stadium III met een BRAF V600-mutatie, na complete resectie.**

### 2.7.3 Gezondheidstoestanden

Er wordt gebruik gemaakt van 4 gezondheidstoestanden. Alle patiënten starten in de RFS toestand. Vervolgens kunnen zij in de RFS toestand blijven of doorstromen

naar 'locoregional recurrence' (LR) of 'distant recurrence' (DR) wanneer zij ziekterugkeer doormaken (respectievelijk lokaal of op afstand) of naar de 'death' toestand stromen wanneer zij overlijden.

#### 2.7.4 *Perspectief*

Volgens de richtlijnen dienen farmaco-economische evaluaties vanuit een maatschappelijk perspectief uitgevoerd en gerapporteerd te worden, waarbij alle kosten en baten, ongeacht wie de kosten draagt of aan wie de baten toevallen, in de analyse meegenomen worden.

#### 2.7.5 *Discontering*

Discontering is gedaan zoals geadviseerd in de richtlijnen voor farmaco-economisch onderzoek. Toekomstige kosten zijn gedisconteerd met 4% en toekomstige effecten zijn gedisconteerd met 1,5%.

#### Discussie economisch model

Het Zorginstituut vindt een cyclusduur van 1 maand beter aansluiten bij het ziektebeeld dan de gekozen cyclusduur van 6 maanden. In het huidige model kunnen er binnen een half jaar veel gebeurtenissen plaatsvinden zoals een wisseling van behandeling en verschillende bezoeken aan medisch specialisten. Om deze gebeurtenissen zo goed mogelijk te modelleren, zou het beter zijn als deze veranderingen per maand in het model verwerkt kunnen worden. De registratiehouder heeft wel een scenario analyse uitgevoerd met een cyclusduur van een maand.

## 2.8 **Inputgegevens**

### 2.8.1 *Modeltransities & extrapolatie*

Voor het bepalen van de transitiekansen in het model zijn data uit de pivotal COMBI-AD trial gebruikt,<sup>[10]</sup> aangevuld met data uit andere klinische trials om de effecten op lange termijn te schatten.

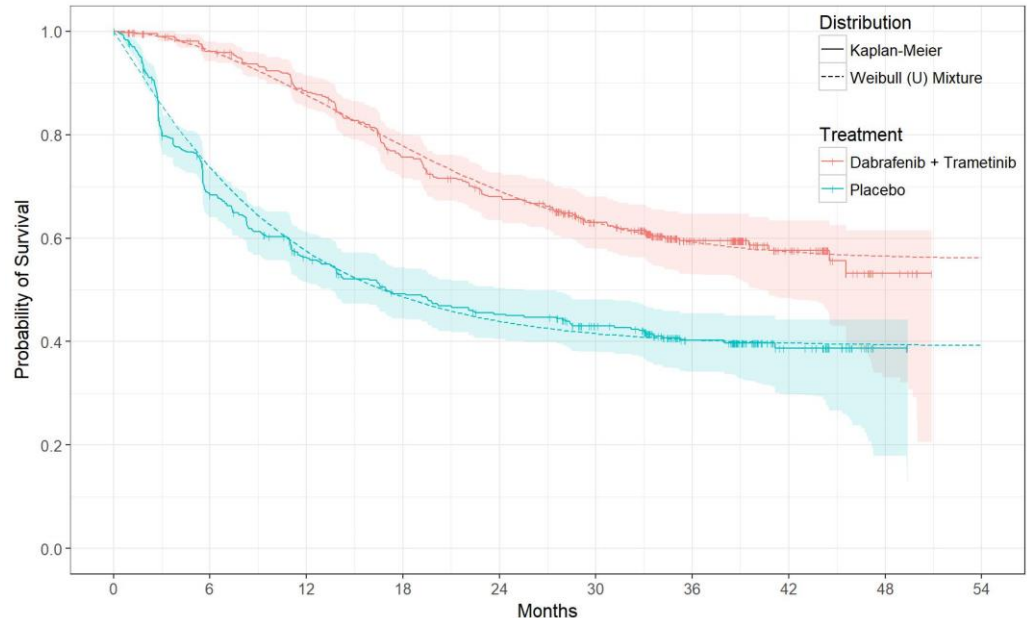
In grote lijnen bestond de aanpak uit de volgende stappen. De proportional hazard assumptie werd getoetst om te besluiten of er aparte modellen voor de survival van beide behandelarmen moesten worden gemaakt. Vervolgens werden verschillende parametrische survival modellen (exponentieel, Weibull, Gompertz, log-logistic, log-normal, gamma, en restricted cubic spline distributions) statistisch en visueel getoetst op hun fit op de Kaplan Meier (KM) curves. Ook zijn de langetermijn extrapolaties beoordeeld op plausibiliteit. De beste fit werd gekozen voor de base case.

#### RFS gezondheidstoestand

Om vast te stellen hoe lang patiënten in de RFS toestand blijven zijn verschillende modellen geplot op de data uit de COMBI-AD trial. Dit is apart gedaan voor de dabrafenib/trametinib arm en de placebo arm. De data voldoen niet aan de assumptie van 'proportional hazards' en daarom zijn er aparte survival curves gefit voor de twee behandelarmen.

De registratiehouder geeft aan dat op basis van de statistische fit de verschillende 'mixture models' de beste resultaten geven. De weibull unrestricted mixture models tonen ook een goede visuele fit, en zijn bovendien verwerkt in een publicatie over de effectiviteit van dabrafenib/trametinib – waarbij de fit ook is afgestemd met klinische experts.<sup>11</sup> De registratiehouder besluit voor zowel de dabrafenib/trametinib

arm als de placebo arm een Weibull unrestricted mixture model te selecteren (wel twee verschillende). Zie figuur 2 voor de KM's van beide behandelarmen in de COMBI-AD trial, en de geselecteerde modellen.



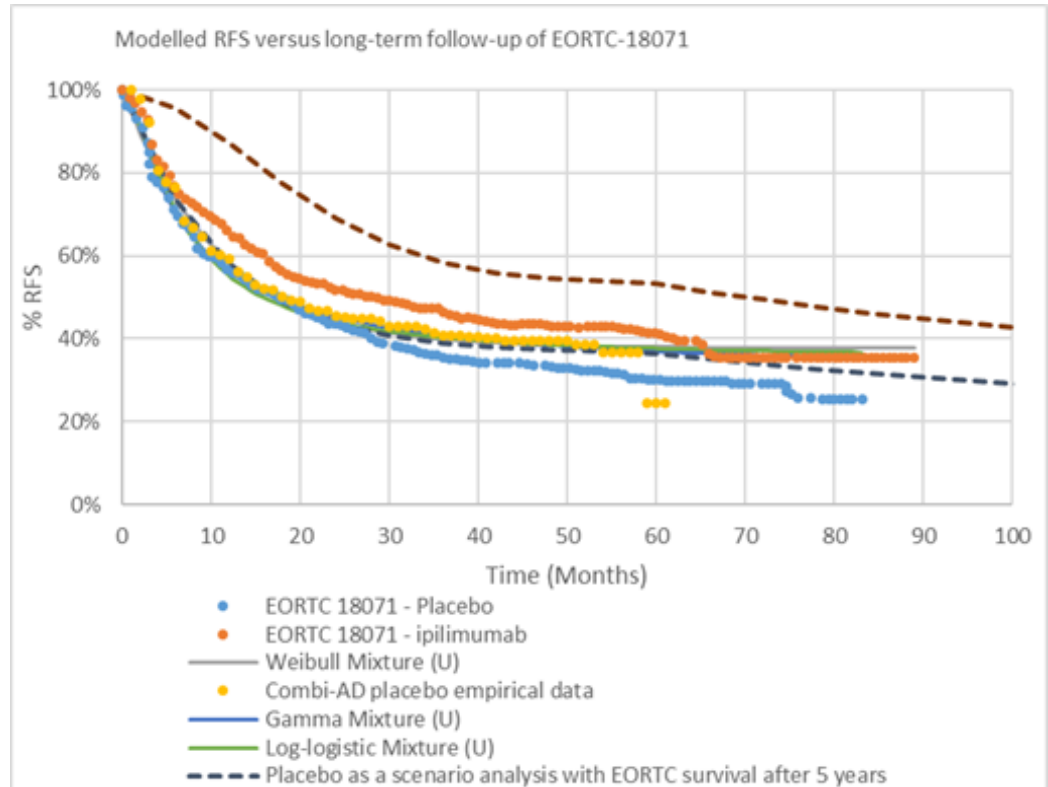
**Figuur 2: RFS KM data en gefitte unrestricted Weibull modellen (dabrafenib/trametinib is rood, placebo is blauw).**

Het figuur laat zien dat er na ongeveer 3 jaar een plateau bereikt lijkt te zijn voor zowel de dabrafenib/trametinib groep als de placebo groep. Dit reflecteert de genezingspercentages zoals gerapporteerd door de registratiehouder (54% voor dabrafenib/trametinib en 37% voor placebo). Hoewel het figuur slechts een periode van 54 maanden toont, worden deze modellen doorgetrokken voor de hele gemodelleerde periode.

In een scenario analyse heeft de registratiehouder een andere aanpak gekozen voor het modelleren van de RFS op lange termijn (na ongeveer 60 maanden). Hierbij is gebruikt gemaakt van de EORTC 18071 trial waarin ipilimumab is onderzocht bij patiënten met stadium III melanoom.<sup>[13]</sup> Deze trial bevat data met een follow-up tot ongeveer 7 jaar. De placebo arm van deze studie is gedigitaliseerd en geparametriseerd. Dit model is vervolgens toegepast op de placebo arm voor het huidige model. Voor de dabrafenib/trametinib arm is gebruik gemaakt van dezelfde parametrisatie als de placebo arm, maar zijn de hazards gebruikt zoals deze zijn vastgesteld op basis van de geobserveerde data in de COMBI-AD trial.

De twee trials (COMBI-AD en EORTC 18071) tonen na ongeveer 60 maanden wel iets verschillende uitkomsten. De KM voor de placebo arm in de COMBI-AD is hoger dan die van de EORTC 18071 placebo arm. De registratiehouder heeft dit verschil voorgelegd aan een klinisch expert. Deze geeft aan dat het verschil waarschijnlijk komt door het voorhanden zijn van steeds betere behandelopties. De overleving in de EORTC trial is mogelijk een onderschatting van de huidige overleving.

De registratiehouder selecteert een generalised F (Fisher) model om de langetermijneffecten (na 60 maanden) te modelleren. Zie figuur 3 voor KM data van de verschillende studies en de gefitte modellen.



**Figuur 3: Scenario analyse waarbij EORTC 18071 resultaten zijn gebruikt voor het schatten van de lange termijn RFS.** Het figuur toont zowel de KM's van de verschillende behandelarmen uit verschillende studies als ook de gefitte modellen.

Bovenstaande modellen geven aan wanneer een patiënt doorstroomt naar een andere gezondheidstoestand (het reflecteert dus de 'survival' in de RFS toestand). Ze geven echter nog niet aan naar welke gezondheidstoestand de patiënt doorstroomt. Op basis van de data uit de pivotal trial komt de registratiehouder uit op de volgende verdeling voor de eerste 60 maanden: 33,8% stroomt door naar de LR toestand, 64,4% stroomt door naar de DR toestand en 1,9% overlijdt. Deze verhouding is niet afhankelijk van de tijd en wordt dus constant aangehouden. Telkens wanneer het model dus aangeeft dat een patiënt doorstroomt heeft hij bovenstaande kansen op het doorstromen naar de verschillende gezondheidstoestanden.

Voor beide behandelarmen worden dezelfde percentages aangehouden. De registratiehouder geeft verder aan dat er geen overtuigende redenen zijn om aan te nemen dat deze verdeling over de tijd wezenlijk anders is. Het Zorginstituut is het hier niet helemaal mee eens, zie ook tabel 3 voor de data uit de pivotal trial. Er lijken wel degelijk verschillen te zijn over de tijd, en ook tussen de behandelarmen. Op verzoek van het Zorginstituut heeft de registratiehouder de onzekerheid rond deze aannames onderzocht in verschillende scenario analyses. In de basecase wordt er nu uitgegaan van de percentages van de dabrafenib/trametinib arm. In scenario analyses wordt uitgegaan van de percentages van de placebo arm of het gewogen gemiddelde van beiden behandelarmen – het effect hiervan op de ICER is klein.

**Tabel 3: Transitiekansen vanuit de RFS gezondheidstoestand (eerste 60 maanden):**

Patiënten die vanuit de RFS toestand doorstromen naar een andere gezondheidstoestand hebben onderstaande kansen (dikgedrukt) om in de overige gezondheidstoestanden te komen.

Months	Dabrafenib + Trametinib				Placebo			
	Events	LR	DR	Death	Events	LR	DR	Death
0-6	16	43,8%	50,0%	6,3%	132	46,2%	53,8%	0,0%
7-12	31	19,4%	74,2%	6,5%	49	51,0%	49,0%	0,0%
13-18	51	37,3%	62,7%	0,0%	27	29,6%	70,4%	0,0%
19-24	30	40,0%	60,0%	0,0%	15	26,7%	66,7%	6,7%
25+	32	31,3%	68,8%	0,0%	18	50,0%	50,0%	0,0%
<b>Average first 60 months<sup>106</sup></b>	<b>160</b>	<b>33,8%</b>	<b>64,4%</b>	<b>1,9%</b>	<b>241</b>	<b>44,4%</b>	<b>55,2%</b>	<b>0,4%</b>

In de periode vanaf 60 maanden wordt wederom uitgegaan van de EORTC 18071 trial.<sup>[12]</sup> De aanpak is verder hetzelfde als hierboven. De verdeling is 35,3%; 61,6% en 3,1% voor het doorstromen naar respectievelijk de LR, DR en dood toestand. Ook hier zijn deze percentages niet tijdsafhankelijk of verschillend per behandelarm.

#### LR gezondheidstoestand

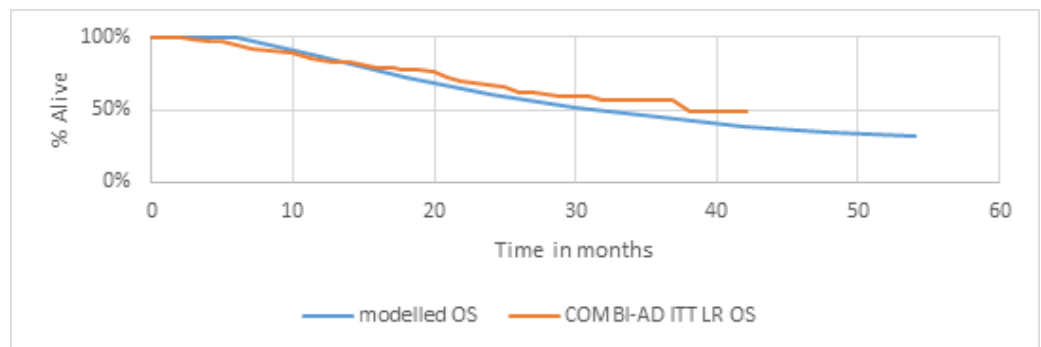
Het is belangrijk om hier te vermelden dat er tijdens de pivotal studie geen gegevens zijn verzameld over het ontwikkelen van metastasering op afstand nadat er lokale of regionale terugkeer van de ziekte is vastgesteld. De duur in de LR toestand kan dan ook niet direct op basis van trial data vastgesteld worden. Het is wel bekend wanneer patiënten kwamen te overlijden.

De registratiehouder heeft in overleg met klinische experts gekozen voor een aanpak waarbij de progressievrije overleving in de RFS gezondheidstoestand als uitgangspunt wordt genomen. De progressievrije overleving in de LR gezondheidstoestand is echter minder gunstig. Om een goede inschatting te maken van het hogere risico op progressie in deze gezondheidstoestand wordt uitgegaan van een analyse door Salama et al. uit 2013.<sup>[14]</sup> In het desbetreffende artikel wordt aangegeven hoeveel groter de kans op 'recurrence' is wanneer patiënten reeds een eerdere 'recurrence' hebben doorgemaakt. De follow-up van patiënten in deze studie was maximaal 58 maanden. De berekende HR kan vervolgens gebruikt worden om het risico op progressie voor patiënten in de LR gezondheidstoestand te verhogen. Deze HR ligt gedurende de eerste 12 maanden op 4,47, en in de periode tot 58 maanden op 1,69. Vanaf 58 maanden wordt een HR van 1 aangehouden.

Bovenstaande uitleg gaat in op de survival in de LR toestand, maar geeft nog niet aan naar welke gezondheidstoestand de patiënt doorstroomt. Omdat in de pivotal trial deze data niet is verzameld, maakt de registratiehouder gebruik van een studie waarin 2.505 patiënten met een melanoom werden gevolgd na uitzaaiingen in de lymfeklieren.<sup>[15]</sup> Uit deze studie blijkt dat 32% een tweede lokaal recidief krijgt, 63,1% metastasering ontwikkelt en 4,9% overlijdt voordat zij een recidief ontwikkelen. Deze percentages worden gebruikt om de transitie in het model te duiden. Het is belangrijk om hierbij op te merken dat de studie die hier gebruikt is vrij gedateerd is (komt uit 2002), en dat de resultaten daarom mogelijk geen goede afspiegeling zijn van de huidige praktijk. Klinische experts geven echter aan dat de resultaten uit de studie in hun optiek nog voldoende realistisch zijn. Het Zorginstituut gaat daarom akkoord met de huidige aanpak.

In figuur 4 is te zien hoe op deze manier de algehele overleving wordt geschat voor patiënten in de LR gezondheidstoestand. De aanpak zoals hierboven is omschreven

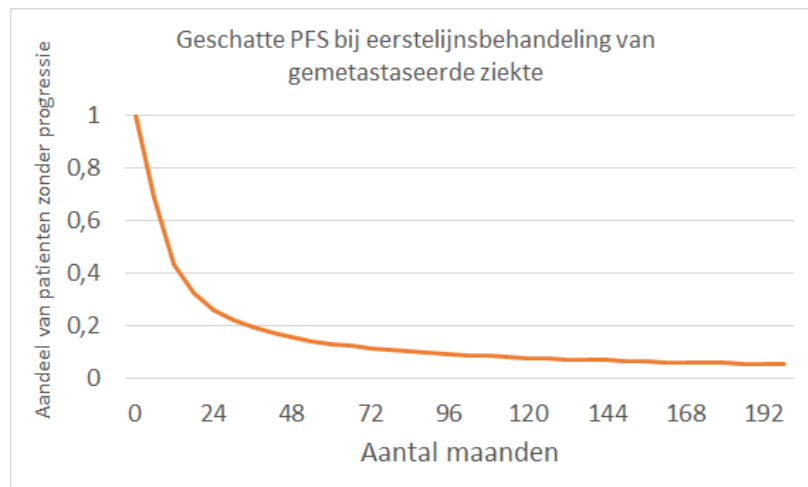
wordt in blauw weergegeven en is afgezet tegen de geobserveerde overleving (oranje) zoals geregistreerd in de COMBI-AD studie. De gemodelleerde overleving is iets minder gunstig dan de daadwerkelijk geobserveerde overleving. In verschillende scenario analyses wordt de HR gevarieerd en is te zien dat dit weinig invloed heeft op de ICER. Patiënten verblijven ook slechts korte tijd in deze gezondheidstoestand waardoor de huidige aanpak – welke dus gepaard gaat met enige onzekerheid – niet direct grote invloed heeft op de uitkomsten van het model.



**Figuur 4: Modellschatting van post-LR overall survival vs. COMBI-AD post-LR overall Survival**

#### DR

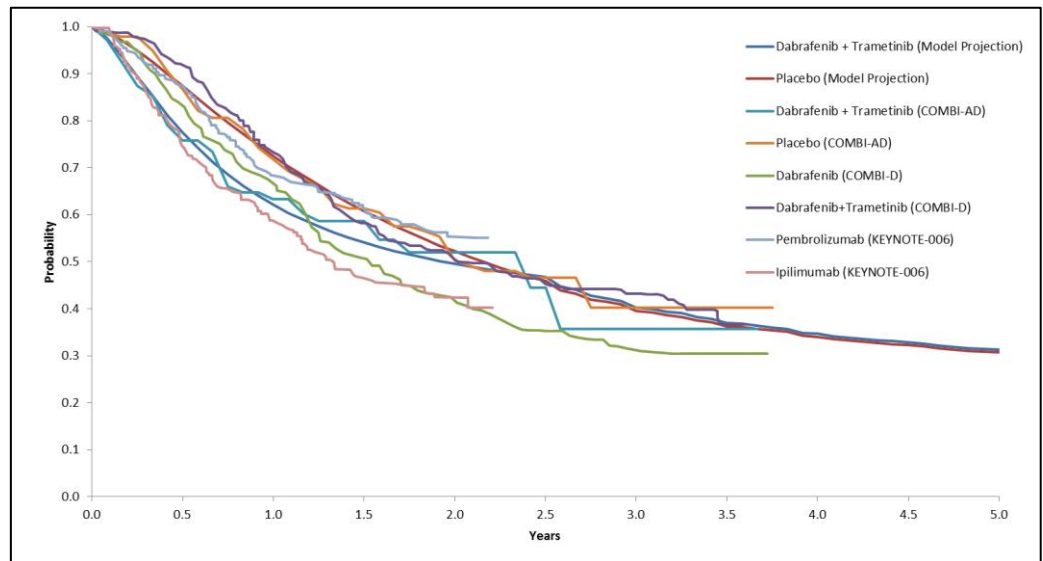
De periode dat patiënten in deze gezondheidstoestand verblijven wordt geschat op basis van gegevens uit de COMBI-AD studie. Patiënten die metastasen op afstand hebben ontwikkeld zullen in deze gezondheidstoestand nog twee behandellijnen krijgen. Welke dat zijn wordt later in dit dossier behandeld. De behandelduur van de eerstelijnsbehandeling is gelijk aan de progressievrije overleving (PFS) van de patiënt. Voor alle eerstelijnsbehandelingen wordt uitgegaan van dezelfde progressievrije overleving. De registratiehouder gaat uit van een gegeneraliseerde F verdeling voor het schatten van de PFS (zie figuur 5). Voor het schatten van de behandelduur van de tweedelijnsbehandeling wordt uitgegaan van de behandelduur van patiënten in de Checkmate 037 studie waarin nivolumab is onderzocht bij patiënten met gemetastaseerd melanoom. De registratiehouder heeft een tabel aangeleverd waarin per periode van 3 maanden staat aangegeven hoeveel patiënten de behandeling nog verder voortzetten. De tabel laat zien dat iedere 3 maanden ongeveer 50% van de patiënten stopt met de behandeling.



**Figuur 5: Geschatte progressievrije overleving bij de eerstelijnsbehandeling van patiënten met metastasen op afstand (DR).** Dit figuur is door het Zorginstituut opgesteld op basis van het aangeleverde model van de registratiehouder. Het gegeneraliseerde F model is gefit op data uit de COMBI-AD studie.

Voor het modelleren van de OS voor patiënten met metastasering is gebruik gemaakt van de COMBI-AD trial, aangevuld met gegevens uit de NICE TA366<sup>[16]</sup> en NICE TA396<sup>[17]</sup> waarin respectievelijk pembrolizumab en dabrafenib/trametinib zijn onderzocht bij patiënten met gemetastaseerd melanoom. De gegevens uit deze laatste twee trials zijn gewogen op basis van het aantal patiënten dat in de COMBI-AD trial bij het ontwikkelen van metastasen op afstand daadwerkelijk is behandeld met pembrolizumab of dabrafenib/trametinib. Voor het modelleren van de eerste 30 maanden is gebruik gemaakt van de COMBI-AD trial; voor de periode hierna zijn de hierboven genoemde studies gebruikt.

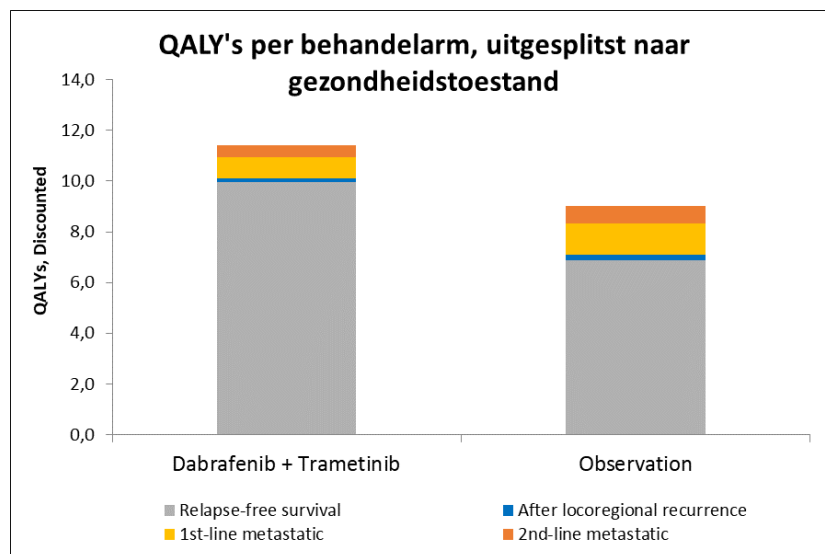
Wederom werd niet aan de proportional hazards assumptie voldaan en zijn er aparte modellen gefit voor de twee behandelarmen. Uiteindelijk wordt er voor zowel de dabrafenib/trametinib als de placebo arm een lognormal restricted model geselecteerd voor de base case. In figuur 6 zijn de gefitte curves te zien. Het valt op dat de curve voor de placebo behandelarm hier hoger ligt dan de curve voor de dabrafenib/trametinib behandelarm (patiënten in de dabrafenib/trametinib groep overlijden sneller dan die in de placebo groep). De registratiehouder geeft als mogelijke verklaring aan dat patiënten in de dabrafenib/trametinib arm ouder zijn (omdat ze langer in de RFS toestand hebben gezeten) en daardoor een slechtere prognose hebben wanneer zij eenmaal metastasen op afstand hebben ontwikkeld. Na ongeveer 2,5 jaar komen de lijnen bij elkaar en is het verschil minimaal. Klinische experts hebben aangegeven dat patiënten die reeds adjuvant behandeld zijn met dabrafenib/trametinib over het algemeen minder goed reageren op behandeling in de gemetastaseerde setting. Dit komt mogelijk door het ontwikkelen van resistentie. Dit verklaart mogelijk de slechtere prognose van deze patiënten in de eerste fase van onderstaande grafiek.

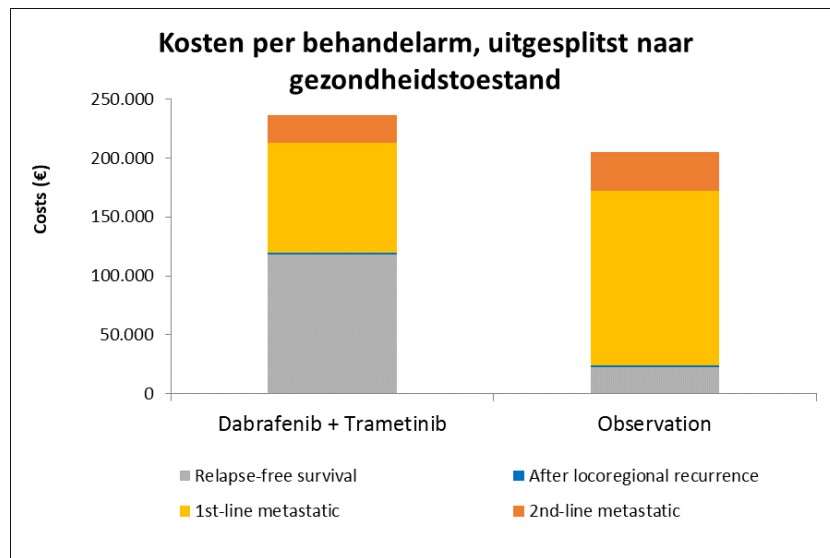


**Figuur 6: Overall survival curves van zowel de pivotal trial (inclusief extrapolatie) als gerelateerde studies voor patiënten met metastasen.**

Om een idee te krijgen van de accumulatie van QALY's en kosten over de gezondheidstoestanden (zoals geschat in het model) heeft de registratiehouder onderstaande figuren opgesteld. Uit deze figuren is op te maken dat de meeste QALY winst plaats vindt in de RFS gezondheidstoestand. Het grootste verschil in kosten zit in de RFS en de DR gezondheidstoestand (het gaat bij de DR toestand om de eerstelijnsbehandeling van deze patiënten: gele balk).

Uit deze figuren blijkt ook dat patiënten maar kort in de LR gezondheidstoestand zitten. De registratiehouder heeft dit aspect gedurende de consultatieronde aan twee klinische experts voorgelegd. Volgens hen zouden patiënten inderdaad kort in de LR gezondheidstoestand verblijven, en maakt het model dus een juiste schatting.





**Figuur 7: Geaccumuleerde QALY's (bovenste figuur) en kosten (onderste figuur) per gezondheidstoestand.** De gezondheidstoestand 'metastasen op afstand' (DR) is opgesplitst in de eerste- en tweedelijnsbehandeling in deze fase.

#### Discussie modeltransities en extrapolatie

Er is onzekerheid rondom de transitiekansen. Dit komt onder andere doordat er voor sommige transities geen data is verzameld door de registratiehouder. Ook zijn enkele transitiekansen gebaseerd op immature data. Tot slot zijn enkele transitiekansen gebaseerd op informatie uit andere studies bij patiënten met gemetastaseerd melanoom.

#### Conclusie modeltransities en extrapolatie

Hoewel enkele transities onzeker zijn, kan het Zorginstituut zich wel vinden in de gekozen aanpak.

### 2.8.2

#### *Kwaliteit van leven en utiliteiten*

Voor het bepalen van de utiliteiten van de gezondheidstoestanden heeft de registratiehouder de COMBI-AD trial<sup>[10]</sup> als uitgangspunt genomen. In deze studie is gebruik gemaakt van de EQ-5D-3L vragenlijst. In principe is de vragenlijst de eerste 24 maanden elke 3 maanden werd afgenomen, en daarna elke 6 maanden. Er is echter weinig data beschikbaar van patiënten die de behandeling stopten of die ziekteprogressie vertoonden. Dit komt onder andere doordat de vragenlijsten in deze periode per post zijn afgenomen en dit tot een veel lagere respons rate heeft geleid.

Met behulp van een generalized estimating equations (GEEs) techniek heeft de registratiehouder de utiliteiten voor 4 groepen bepaald:

1. RFS tijdens behandeling
2. RFS zonder behandeling (zowel na behandeling met dabrafenib/trametinib, als de placebo groep)
3. LR
4. DR

De registratiehouder besluit om de utiliteit horende bij de DR toestand niet uit de pivotal trial te nemen. Hij geeft aan dat deze utiliteit hoger ligt dan die in andere studies met patiënten met gemetastaseerd melanoom. Een mogelijke verklaring

hiervoor is dat in de pivotal trial de meeste vragenlijsten alleen in de periode direct na vaststelling van de metastase zijn afgenomen, een periode waarin de utiliteiten mogelijk hoger liggen dan in de maanden daarna.

De aanpak die de registratiehouder kiest is dat er opnieuw gebruik wordt gemaakt van de NICE TA366 en NICE TA396 trials.<sup>[16,17]</sup> De registratiehouder gaat uit van het aantal gerealiseerde QALY's in beide studies (respectievelijk 2,96 en 3,231 QALY's in de NICE TA366 en TA396 trial). De resultaten worden wederom gewogen op basis van het aantal patiënten dat in de pivotal trial daadwerkelijk de respectievelijke behandeling startten. Uit deze analyse volgt een utiliteit van 0,792 en 0,664 voor respectievelijk de 1<sup>e</sup> en 2<sup>e</sup> behandeling na metastasering.

In Tabel 4 zijn de utiliteiten gerapporteerd zoals ze volgens de registratiehouder in het model zijn verwerkt. Hierbij is gebruik gemaakt van het Nederlandse tarief. In het model worden de utiliteiten nog gecorrigeerd voor de leeftijd van de patiënt, op basis van Nederlandse gegevens.

**Tabel 4: Overzicht van de utiliteiten uit de pivotal studie.**

	utiliteit		N
	waarde	95% CI	
RFS tijdens behandeling	0,864	0,854 – 0,875	355
RFS zonder behandeling	0,880	0,871 – 0,888	694
Locoregional recurrence (LR)	0,844	0,820 – 0,867	88
Distant recurrence (DR)	0,792/0,664*	0,780 – 0,838	132

\* voor respectievelijk de 1<sup>e</sup> en 2<sup>e</sup> behandeling na metastasering, zie de tekst hierboven.

In het model worden ook disutiliteiten als gevolg van bijwerkingen toegepast (zie tabel 5). Informatie over het voorkomen van de bijwerkingen komt uit de pivotal trial. De hoogte van de disutiliteit per bijwerking is gebaseerd op een studie waarin de *standard gamble* methode is toegepast.<sup>[18]</sup> Aan deze studie namen patiënten met adjuvant melanoom uit het Verenigd Koninkrijk en Australië deel. Het valt het Zorginstituut op dat alle disutiliteiten de waarde 0,16 hebben. De registratiehouder geeft aan dat het hier bij alle bijwerkingen gaat om een bijwerking met een 'gemiddelde disutiliteit' vandaar de gelijke waarden. In het model wordt de duur van de bijwerking wel per bijwerking aangepast waardoor ze uiteindelijk wel verschillende impact hebben op de uitkomsten.

**Tabel 5: Disutiliteiten als gevolg van bijwerkingen.**

Adverse event	Disutility	Duration (months) <sup>135</sup> -139	Total QALY decrement per AE	AE incidence	
				TAF+MEK	Placebo
Alanine aminotransferase increased	0,16	0,95	0,013	3,68%	0,00%
Arthralgia	0,16	0,03	0,000	0,92%	0,00%
Chills	0,16	0,10	0,001	1,38%	0,00%
Diarrhoea	0,16	0,20	0,003	0,92%	0,00%
Headache	0,16	0,10	0,001	1,38%	0,00%
Hypertension	0,16	1,48	0,020	5,75%	0,00%

Fatigue	0,16	3,00	0,040	4,37%	0,00%
Nausea	0,16	0,10	0,001	0,92%	0,00%
Pyrexia	0,16	0,10	0,001	5,29%	0,00%
Rash	0,16	0,00	0,000	0,00%	0,00%
Vomiting	0,16	0,00	0,000	0,92%	0,00%

### 2.8.3

#### *Kosten*

Uitgaande van het maatschappelijk perspectief kunnen er drie kostencategorieën worden onderscheiden, namelijk kosten binnen de gezondheidszorg, kosten van patiënten en familie en kosten in andere sectoren.

De registratiehouder heeft kosten binnen de gezondheidszorg, patiënt en familiekosten, en kosten in andere sectoren meegenomen in het model. Waar mogelijk zijn de gegevens gebaseerd op de pivotal trial.

De kosten zijn uitgedrukt in euro's en gecorrigeerd voor inflatie voor het jaar 2018.

#### *Kosten binnen de gezondheidszorg*

De kosten binnen de gezondheidszorg zijn alle kosten die rechtstreeks verband houden met de preventie, diagnostiek, therapie, revalidatie en verzorging van de ziekte of behandeling.

De gezondheidszorgkosten die in het model zijn opgenomen bestaan uit geneesmiddelenkosten, toedieningskosten, kosten van vervolgbehandelingen, en kosten die gerelateerd zijn aan het monitoren van de ziekte (gekoppeld aan gezondheidstoestand). Bovendien zijn er kosten rondom het levenseinde en kosten van bijwerkingen meegenomen. In tabel 6 en 7 staan respectievelijk de medicijnkosten en kosten rondom ziektemonitoring.

De behandeling met dabrafenib/trametinib duurt maximaal 12 maanden. Uit gegevens van de registratiehouder blijkt ook duidelijk dat er niemand langer behandeld wordt. Er zijn wel patiënten die vroegtijdig stoppen: ongeveer 55% wordt daadwerkelijk 12 maanden behandeld.

De registratiehouder berekent aan de hand van de gegevens uit de trial een relatieve doseringsintensiteit van 61% voor dabrafenib en 65% voor trametinib. De belangrijkste input hiervoor is de duur van de behandeling. Ruim een derde van de patiënten staakte de behandeling vroegtijdig, dit wordt in de relatieve doseringsintensiteit meegenomen. Daarnaast wordt de dosering soms bijgesteld (naar beneden) en is de therapietrouw niet altijd 100%. Het Zorginstituut gaat akkoord met het aanpassen van de doseringsintensiteit mits het aannemelijk is dat er daadwerkelijk minder capsules/tabletten worden afgenomen bij de apotheek. Voor het grootste deel lijkt dit in ieder geval wel het geval te zijn omdat de verlaagde doseringsintensiteit met name het gevolg is van het eerder stoppen met de behandeling en de patiënt dan ook geen tabletten meer zal afnemen bij de apotheek.

De registratiehouder heeft de behandelingen in de DR gezondheidstoestand afgestemd met klinische experts (zie tabel 8). Er wordt hier geen verschil gemaakt tussen patiënten die in de adjuvante setting al behandeld zijn met dabrafenib/trametinib of niet: de patiënten in de twee behandelarmen krijgen identieke behandelingen bij het ontwikkelen van metastasen. Ook de behandelduur is gelijk.



**Tabel 6: Geneesmiddelkosten.**

Treatment	Drug	Daily Dose (mg/µg)	Basis of Daily Dose	Days of Use per Cycle	Days per Cycle	Delay Cycles	Max Cycles	RDI (%)	List price	Quantity per pack/vial (mg)	Cost per mg	Cost per month	Cost per 6 months <sup>1</sup>	Cost per year <sup>1</sup>
Dabrafenib + Trametinib	Dabrafenib (adjuvant)	300	per Patient	28	28			61%	€ 6.822	9000	€ 0,76	€ 4.219	€ 25.315	€ 50.631
Dabrafenib + Trametinib	Trametinib (adjuvant)	2	per Patient	30	30			65%	€ 6.665	60	€ 111,08	€ 4.392	€ 26.353	€ 52.706
Dabrafenib + Trametinib	Dabrafenib (metastatic)	300	per Patient	28	28			86%	€ 6.822	9000	€ 0,76	€ 5.948	€ 35.690	€ 71.381
Dabrafenib + Trametinib	Trametinib (metastatic)	2	per Patient	30	30			91%	€ 6.665	60	€ 111,08	€ 6.149	€ 36.894	€ 73.789
Ipilimumab	Ipilimumab	3	per Kg	1	21		4	100%	€ 18.530	200	€ 92,65	€ 31.645	€ 126.581	€ 126.581
Nivolumab	Nivolumab	3	per Kg	1	14			101%	€ 2.649	240	€ 11,04	€ 5.711	€ 34.267	€ 68.534
Pembrolizumab	Pembrolizumab	2	per Kg	1	21			101%	€ 2.861	100	€ 28,61	€ 6.579	€ 39.473	€ 78.946
Vemurafenib	Vemurafenib	1920	per Patient	28	28			79%	€ 1.910	13440	€ 0,14	€ 6.558	€ 39.348	€ 78.696
Nivolumab + Ipilimumab	Nivolumab	1	per Kg	1	21		4	82%	€ 2.649	240	€ 11,04	€ 1.030	€ 4.122	€ 4.122
Nivolumab + Ipilimumab	Ipilimumab	3	per Kg	1	21		4	82%	€ 18.530	200	€ 92,65	€ 25.949	€ 103.797	€ 103.797
Nivolumab + Ipilimumab	Nivolumab (maintenance)	3	per Kg	1	14	6		46%	€ 2.649	240	€ 11,04	€ 2.601	€ 15.607	€ 31.213
Vemurafenib + Cobimetinib	Vemurafenib	1920	per Patient	28	28			86%	€ 1.910	13440	€ 0,14	€ 7.139	€ 42.835	€ 85.669
Vemurafenib + Cobimetinib	Cobimetinib	60	per Patient	21	28			91%	€ 5.967	1260	€ 4,74	€ 7.864	€ 47.186	€ 94.373
Best Supportive Care	DTIC (BSC)	250	per m2	5	21			80%	€ 151	2000	€ 0,08	€ 557	€ 3.342	€ 6.685



**Tabel 7: Kosten omtrent overig zorggebruik.**

Type of Service	Cost (€)
Medical oncologist	135,72
Radiation oncologist	135,72
General practitioner	51,41
Palliative care physician	68,89
Psychologist	65,80
Plastic surgeon	169,62
Oncology/general ward	653,92
Complete blood count	29,88
Complete metabolic panel	1,34
Lactate dehydrogenase	1,34
CT scan of abdomen/pelvis	143,94
MRI of brain	211,80
CT scan of brain	132,63
PET/CT scan	1572,83
Bone scintigraphy	204,54
Echography	90,48
MUGA	266,51
Chest X-ray	41,13

**Tabel 8: Verdeling van behandelingen in de DR gezondheidstoestand (metastasen op afstand). Er is geen verschil tussen de behandelarmen.**

1st line		
To:	From:	
	Dabrafenib + Trametinib	Observation
<b>Dabrafenib + Trametinib</b>	30%	30%
<b>Ipilimumab</b>	13%	13%
<b>Nivolumab</b>	25%	25%
<b>Pembrolizumab</b>	25%	25%
<b>Nivolumab + Ipilimumab</b>	0%	0%
<b>Vemurafenib + Cobimetinib</b>	8%	8%
<b>Best Supportive Care</b>	0%	0%
2nd line		
To:	From:	
	Dabrafenib + Trametinib	Observation
<b>Dabrafenib + Trametinib</b>	12%	12%
<b>Ipilimumab</b>	50%	50%
<b>Nivolumab</b>	10%	10%
<b>Pembrolizumab</b>	10%	10%
<b>Nivolumab + Ipilimumab</b>	15%	15%
<b>Vemurafenib + Cobimetinib</b>	3%	3%
<b>Best Supportive Care</b>	0%	0%

De registratiehouder lijkt geen gegevens te hebben verzameld omtrent het zorggebruik van patiënten in de pivotal trial. Voor het vaststellen van het zorggebruik worden daarom veel aannames gedaan, en heeft er afstemming met klinische experts plaats gevonden (n=4). In tabel 9 staat het zorggebruik per maand, zoals meegenomen in het model.



**Tabel 9: Zorggebruik per maand, gebaseerd op aannames en afstemming met klinische experts.**

	Month 0-12				Month 12-36				Month 36-60			
	RFS / LR on tx[104]	RFS / LR off tx[104]	DR on tx[105]	DR off tx[105]	RFS / LR on tx	RFS / LR off tx	DR on tx	DR off tx	RFS / LR on tx	RFS / LR off tx	DR on tx	DR off tx
<b>Medical oncologist</b>	0,33	0,33	0,33	0,33	0,33	0,33	0,33	0,33	0,33	0,33	0,33	0,33
<b>Radiation oncologist</b>	0,00	0,00	0,00	0,06	0,00	0,00	0,00	0,06	0,00	0,00	0,00	0,06
<b>General practitioner</b>	0,00	0,00	0,08	0,08	0,00	0,00	0,08	0,08	0,00	0,00	0,08	0,08
<b>Plastic surgeon</b>	0,00	0,00	0,03	0,03	0,00	0,00	0,03	0,03	0,00	0,00	0,03	0,03
<b>Oncology/general ward</b>	0,00	0,00	0,07	0,07	0,00	0,00	0,07	0,07	0,00	0,00	0,07	0,07
<b>Complete blood count</b>	0,75	0,33	1,30	1,30	0,33	0,33	1,30	1,30	0,33	0,33	1,30	1,30
<b>Complete metabolic panel</b>	0,75	0,33	1,24	1,24	0,33	0,33	1,24	1,24	0,33	0,33	1,24	1,24
<b>Lactate dehydrogenase</b>	0,75	0,33	1,24	1,24	0,33	0,33	1,24	1,24	0,33	0,33	1,24	1,24
<b>CT scan of abdomen/pelvis</b>	0,33	0,33	0,33	0,38	0,08	0,17	0,38	0,38	0,00	0,00	0,38	0,38



Naast vaste zorgkosten per maand worden er ook éénmalige kosten meegenomen op het moment dat de patiënt doorstroomt naar de LR of DR gezondheidstoestand (zie tabel 10).

In het model worden ook kosten voor bijwerkingen meegenomen (zie tabel 11). Hiervoor worden verschillende aannames gedaan omtrent het zorggebruik bij de verschillende bijwerkingen. Het gaat dan met name om aannames rond een bezoek aan een medisch specialist en verpleegdagen in het ziekenhuis.

De registratiehouder past tot slot ook éénmalig kosten toe die te maken hebben met het levenseinde à €7.528. Dit bedrag is gebaseerd op een Nederlandse studie waarin is onderzocht wat de levenseinde kosten zijn bij patiënten die overlijden aan kanker.<sup>[19]</sup>

**Tabel 10: Eenmalige zorgkosten bij doorstromen naar gezondheidstoestand LR of DR.**

Healthcare activity in LR	% Patients	Unit Cost (€)
Definitive Surgery	100%	€ 3.585,96
Sentinel Lymph Node Biopsy	90%	€ 765,00
MRI scan	100%	€ 235,00
Follow-up appointment (Dermatologist)	10%	€ 75,06
Healthcare activity in DR	% Patients	Unit Cost (€)
CT scan	100%	€149,08
Appointment oncologist	100%	€135,72
Lymph node biopsy	17%	€1.460,00
Healthcare activity after metastatic progression	% Patients	Unit Cost (€)
CT scan	100%	€ 149,08
Appointment oncologist	100%	€ 135,72
Radiotherapy	10%	€ 1.376,70

**Tabel 11: Kosten gerelateerd aan bijwerkingen.**

Adverse Event	Cost (€)
Alanine aminotransferase increased	€ 332,02
Arthralgia	€ 92,00
Colitis	€ 585,56
Constitutional/chills	€ 185,47
Depression	€ 1.347,97
Diarrhea	€ 43,18
Granulocytopenia	€ 1.323,34
Headache	€ 185,47
Hepatotoxicity	€ 332,02
Hypertension	€ 1.575,17*
Hypocalcemia	€ 219,93
Hypophysitis	€ 2.971,72
Hypotension	€ 1.575,17
Leukopenia	€ 1.348,14
Liver toxicity	€ 332,02

Malaise/fatigue	€ 131,95
Myalgia	€ 92,00
Nausea	€ 585,56
Neuroclinical	€ 492,12
Neurologic	€ 492,12
Neuromotor	€ 492,12
Neuropsychiatric	€ 492,12
Neutropenia	€ 1.320,00
Pyrexia	€ 1.653,97
Rash	€ 89,06
Thrombocytopenia	€ 92,00
Vomiting	€ 185,47

*\*In deze berekening zijn ook kosten meegenomen voor ziekenhuisopnames: van alle patiënten met graad 3-5 hypertensie wordt er vanuit gegaan dat 50% in het ziekenhuis opgenomen wordt.*

#### Patiënt en familiekosten

Patiënt en familiekosten zijn kosten die optreden buiten de formele gezondheidszorg maar die de patiënt en de familie zelf maken en die een directe relatie hebben met de ziekte of behandeling.

De registratiehouder heeft reiskosten verwerkt in het model (à 10,66 per ziekenhuisbezoek).

De registratiehouder geeft aan dat er mantelzorgkosten in het model verwerkt zijn. Hiervoor is input verzameld van twee klinische experts. Er werd aan hen gevraagd hoeveel procent van de tijd die de patiënt 'kwijt is aan zorg', de mantelzorg ook aan zorg voor de patiënt besteed. Het gaat hier dan met name om tijd die de patiënt besteed aan ziekenhuisbezoek voor controle en/of behandeling. De klinische experts verschilden hier sterk van mening: de ene expert noemde 10%, de ander 80%. De registratiehouder heeft er vervolgens voor gekozen om uit te gaan van 10% in de adjuvante fase en 80% in de gemetastaseerde fase. Deze percentages worden toegepast op het aantal uur dat de patiënt kwijt is aan ziekenhuisbezoek.

Het Zorginstituut vindt de gekozen aanpak niet heel goed onderbouwd. In verschillende scenario analyses is de onzekerheid van deze aanpak echter wel goed onderzocht. De invloed op de ICER – wanneer de mantelzorgkosten bijvoorbeeld gehalveerd of verdubbeld worden – is zeer klein. Dit punt heeft dan ook weinig invloed op de kosteneffectiviteit van de behandeling.

Een ander punt van aandacht betreft het uurloon waarmee in het model wordt gerekend. Het Zorginstituut heeft het idee dat er voor mantelzorgers met hetzelfde uurloon wordt gerekend als voor patiënten. Dit zou echter verschillend moeten zijn; voor mantelzorgers geldt een lager uurloon. Hoogstwaarschijnlijk is de impact op de ICER hiervan beperkt.

#### Kosten in andere sectoren

Kosten in andere sectoren hebben betrekking op kosten buiten de gezondheidszorg. Dit zijn met name productiviteitskosten door het verlies van productiviteit door ziekte.

De registratiehouder heeft in de pivotal studie geen gegevens verzameld omtrent het percentage patiënten dat werkzaam is en het aantal dagen verzuim. Om toch

een inschatting te maken van de productiviteitsverliezen wordt een artikel van Roelen et al.<sup>[20]</sup> gebruikt waarin onderzoek is gedaan naar arbeidsverzuim bij patiënten met verschillende vormen van kanker. In dit Nederlandse onderzoek komt naar voren dat patiënten gemiddeld 84 dagen arbeidsverzuim hebben in de periode dat zij de diagnose huidkanker krijgen en weer (volledig) terug aan het werk gaan. Deze 84 dagen zijn vervolgens niet verder opgedeeld in bijvoorbeeld verschillende ziektestadia van de patiënt. Om toch tot een schatting te komen van productiviteitsverliezen in de verschillende gezondheidstoestanden van het huidige model worden enkele aannames gedaan. Voor patiënten met vergevorderde ziekte (tweedelijnsbehandeling bij gemetastaseerde ziekte) wordt uitgegaan van 84 dagen arbeidsverzuim per jaar. Voor de overige gezondheidstoestanden wordt hier een gedeelte van genomen (zie tabel 12), afhankelijk van het ziektestadium.

Naast bovengenoemd kortdurend ziekteverzuim wordt er bij het overlijden van de patiënt ook nog gerekend met productieverlies voor de duur van de frictieperiode (119 dagen) – indien van toepassing.

Op basis van gegevens van het centraal bureau voor de statistiek (CBS)<sup>[21]</sup> is vervolgens vastgesteld welk deel van de Nederlandse bevolking werkzaam is (op basis van de leeftijd van de patiënt; dit is 69% bij de start van het model). Van deze groep heeft 45% een parttime baan. Tot slot wordt er uitgegaan van een gemiddeld dagloon van €103.

**Tabel 12: Productiviteitsgegevens zoals meegenomen in het model.**

Annual work loss days by health state	Number of days	Reference
RFS	5	Assumption based on [20]
LR	10	Assumption based on [20]
DR first line (progression free)	50	Assumption based on [20]
DR second line (progressed)	84	Assumption based on [20]

Adjuvant Treatment	Annual additional work loss days by treatment (patient + caregiver combined)	Reference
Dabrafenib + Trametinib	6,6	Expert opinion
Observation	4,4	Expert opinion

Metastatic Treatment	Annual additional work loss days by treatment (patient + caregiver combined)	Reference
Dabrafenib + Trametinib	10,8	Expert opinion
Ipilimumab	21,6	SmPC + expert opinion
Nivolumab	21,6	SmPC + expert opinion
Pembrolizumab	16,2	SmPC + expert opinion
Vemurafenib	10,8	SmPC + expert opinion
Interferon $\alpha$ -2b	43,2	SmPC + expert opinion
Pegylated interferon	43,2	SmPC + expert opinion
Biochemotherapy	43,2	SmPC + expert opinion

Discussie kosten:

Omdat het zorggebruik, mantelzorg en productiviteitskosten niet verzameld zijn

tijdens de klinische studie zijn deze input parameters gebaseerd op diverse aannames.

Conclusie kosten:

Hoewel sommige inputwaarden onzeker zijn, en gebaseerd zijn op aannames, kan het Zorginstituut zich wel vinden in de gekozen aanpak.

2.8.4

*Modelaannames*

In Tabel 13 worden de aannames weergegeven zoals gerapporteerd door de registratiehouder.

**Tabel 13: Aannames uit het dossier van de registratiehouder.**

Assumption	Rationale
Among the patients that transitioned from RFS to another health state, the distribution of LR, DR and death events was assumed constant over time.	To assess the validity of this assumption, the distribution of events by time since randomization was examined
In the DR health state, patients were modelled to receive up to two subsequent treatments, based on data from the COMBI-AD trial. As a result, subsequent drug costs in DR may be different for dabrafenib+trametinib versus observation. Efficacy is assumed not to be affected by (change to) these subsequent treatments.	The distribution of first-line treatment post-DR in COMBI-AD was estimated by first identifying the first post-treatment anti-cancer therapy (PTACT) after DR among patients with RFS event of DR. Any PTACT initiated during the 45-day period beginning with the date of receipt of first PTACT were included in first-line treatment regimen for DR. The receipt of any new PTACT after this 45-day period was assumed to constitute the initiation of second-line treatment.
Time in LR was estimated by applying a HR versus the RFS curve.	Consultation with clinical experts as well as epidemiological studies suggested that patients who experience LR would be at increased risk of relapse compared with those in RFS not experiencing LR. It was therefore assumed that the probability of RFS events would be increased proportionately among patients in the LR state versus the RFS state (HR = 4.47).
To account for the possibility that transition probabilities, costs, and quality of life may depend on the time since entry into these states, tunnel states were incorporated.	A semi-Markov model structure was implemented though the inclusion of 120 tunnel states for each of the LR and DR states to account for the possibility that transition probabilities, costs, and quality of life may depend on the time since entry into these states. With 120 tunnel states and a 1-month model cycle, model parameters could vary for 10 years following the occurrence of the event, after which probabilities, costs, and quality of life were assumed to be the same as in the 120th tunnel state.
Non-melanoma-related death was captured explicitly by a separate health state.	Probabilities of non-melanoma-related death were based on Dutch national life tables by age and gender, derived from CBS. Hence, it was assumed that the mortality reported in COMBI-AD was only melanoma related.

AE disabilities were equal for all AEs.

The mean estimate of the disutility associated with adverse events treated in the hospital setting (0.16), obtained based on UK and Australian societal preferences for adjuvant melanoma health states, using standard gamble methodology, was employed. The duration of AEs is different resulting of different weighting per AE in the model.

## 2.9 Validatie

### 2.9.1 *Validatie van het conceptuele model*

De registratiehouder toont een overzicht van drie kosteneffectiviteitsmodellen die eerder zijn gebruikt bij patiënten met melanoom. Dit zijn alle drie Markov modellen met 4 tot 7 gezondheidstoestanden.<sup>[22,23, 24]</sup> Geen enkel model komt volledig overeen met het huidige model, maar de gezondheidstoestanden RFS, LR, DR en dood komen in de meeste modellen wel terug.

Twee klinische experts (een internist-oncoloog en een chirurg) zijn tijdens de initiële validatieronde gevraagd om het kosteneffectiviteitsmodel te beoordelen. Voor wat betreft de modelstructuur, merkt één expert op dat patiënten ook kunnen terugstromen van de LR of DR toestand naar de RFS toestand. Omdat dit waarschijnlijk slechts in een enkel geval zal gebeuren is het niet noodzakelijk om het model hier op aan te passen.

Tijdens de consultatieronde heeft de registratiehouder nog twee klinische experts geraadpleegd. Belangrijke onderdelen van deze validatieronde waren de behandelingen van patiënten met metastasen op afstand en het zorggebruik van de patiënten in de verschillende gezondheidstoestanden.

### 2.9.2 *Validatie van de input data*

In hoofdstuk 2.8 wordt al informatie gegeven over de modelselecties op basis van de statistische en visuele fit.

De bovengenoemde klinische experts geven tijdens de initiële validatieronde aan dat het model uit kan gaan van de patiëntkenmerken van de COMBI-AD trial<sup>[10]</sup> omdat deze patiënten vergelijkbaar zijn met de Nederlandse patiënten. Later wordt echter besloten om toch een correctie voor leeftijd door te voeren omdat het verschil tussen de studie en de Nederlandse situatie vrij groot is. Ook het gewicht is in het model aangepast naar de Nederlandse situatie.

De experts maken ook enkele opmerkingen met betrekking tot de productiviteitsverliezen. De arbeidsparticipatie zal in de gemetastaseerde fase veel lager zijn dan in de adjuvante fase. Ook zullen er verlofdagen worden opgenomen wanneer behandeld wordt met nivolumab of pembrolizumab, of wanneer patiënten ernstige bijwerkingen hebben.

### 2.9.3 *Technische validatie*

De registratiehouder heeft een analist die niet betrokken is bij het ontwikkelen van het model een uitgebreide technische validatie laten uitvoeren. Hierbij is onder andere gekeken naar de gebruikte formules, de verschillende resultaten en zijn enkele controle analyses uitgevoerd (vb. utiliteiten op 1 zetten en controleren dat het aantal QALY's gelijk staat aan het aantal LYG). Er is ook een uitgebreide tabel beschikbaar waarbij er voor de verschillende gevoeligheidsanalyses steeds is

aangegeven of de werkelijke resultaten overeenkomen met de verwachte resultaten.

De scenario analyse met de 1 maand cyclusduur is onvoldoende gevalideerd. Dit is ook aangegeven door de registratiehouder. De registratiehouder heeft aangegeven dat er technische problemen zijn waardoor het 1 maand model niet geopend kan worden en waardoor er ook geen extra validatie plaats kan vinden. Het Zorginstituut interpreteert de resultaten van deze scenario analyse dan ook met voorzichtigheid.

#### 2.9.4 *Output validatie*

De registratiehouder vergelijkt de modelvoorspellingen voor wat betreft OS met data uit andere klinische trials bij patiënten met melanoom en met data uit het melanoom register. Eén specifieke vergelijking betreft de post-DR overleving in het huidige model versus de overleving in de KEYNOTE-006 trials. Na 2 jaar ligt de overleving van de patiënten in het huidige model iets lager (51,9% voor placebo en 50,2% voor dabrafenib/trametinib) dan de overleving van patiënten in de KEYNOTE-006 trial (behandeling met pembrolizumab; overleving na 2 jaar 55,3%). De registratiehouder komt tot de conclusie dat de huidige modelvoorspellingen redelijk in lijn liggen met data uit andere bronnen. Het Zorginstituut kan zich hierin vinden.

In november 2019 heeft er een scopingbijeenkomst plaatsgevonden bij het Zorginstituut. Aan deze bijeenkomst namen diverse partijen deel, waaronder de registratiehouder, patiëntvertegenwoordigers en behandelend artsen. Tijdens deze bijeenkomst is uitgebreid stil gestaan bij de voorspellingen van het economische model. De resultaten van het model (waaronder de geschatte overlevingswinst) werden door de verschillende partijen als realistisch ervaren. Tijdens deze bijeenkomst is ook gesproken over de behandelduur van de eerstelijnsbehandeling bij patiënten met metastase. Een enkele arts merkte op dat een gemiddelde behandelduur van bijna 2 jaar wel erg lang lijkt, maar dat er veel variatie tussen patiënten bestaat. Er werd door de artsen ook aangegeven dat er onderzoek gaande is waarbij de behandelduur van de behandelingen bij gemetastaseerd melanoom mogelijk verkort wordt. De registratiehouder heeft diverse scenario analyses aangeleverd waarbij wordt uitgegaan van verkorte behandelperiodes (maximaal 1 jaar of 6 maanden).

#### Conclusie validatie

Het Zorginstituut kan zich vinden in de stappen die zijn ondernomen rondom de validatie van het base case model. De validatie van het 1-maand-cyclus model heeft echter onvoldoende plaatsgevonden.

## 2.10 **Sensitiviteit en scenarioanalyses**

In een gevoeligheidsanalyse wordt nagegaan wat de impact is van de variabelen op de resultaten en wordt de robuustheid van de resultaten vastgesteld. In geval van een modelstudie waaraan aannames ten grondslag liggen is per definitie sprake van onzekerheid en is het uitvoeren van gevoeligheidsanalyses een vereiste.

### 2.10.1 *Univariate gevoeligheidsanalyses*

De registratiehouder heeft veel parameters onderzocht in de univariate gevoeligheidsanalyse, waaronder:

- Disconteringsvoet
- Utiliteiten per gezondheidstoestand
- Utiliteiten van bijwerkingen
- Kosten (zowel medicijnen als zorgkosten als bijwerkingen)
- Kans om vanuit RFS toestand in LR of dood toestand terecht te komen

- Productiviteitskosten
- Mantelzorg

Waar mogelijk wordt er uitgegaan van de onder- en bovengrens van de 95% betrouwbaarheidsintervallen van de parameters.

Voor de kansen op events en de utiliteiten is een beta verdeling aangehouden, voor de kosten en het zorggebruik zijn gamma verdelingen aangehouden.

#### 2.10.2 *Probabilistische gevoeligheidsanalyses (PSA)*

De registratiehouder heeft 1000 simulaties gerund. Alle relevante parameters lijken hierin te zijn meegenomen.

#### 2.10.3 *Scenarioanalyses*

De scenarioanalyses die zijn uitgevoerd zijn schematisch weergegeven in Tabel 14. Op verzoek van het Zorginstituut heeft de registratiehouder diverse aanvullende analyses aangeleverd rond de extrapolatie van algehele overleving, en de behandelduur van behandelingen bij gemetastaseerde ziekte.

De registratiehouder heeft een scenario analyse uitgevoerd waarbij de cyclusduur is aangepast van 6 maanden naar 1 maand. Dit scenario heeft echter enkele andere inputwaarden dan de base case. De registratiehouder heeft aangegeven dat er technische problemen zijn om het model te openen en dat het model daarom niet geupdated kan worden naar de meest recente settings van de base case. De inputwaarden van het – maand-cyclus model zijn dus nog gebaseerd op een oudere versie van het base case model.

De registratiehouder heeft een overzicht aangeleverd van de verschillen in inputwaarden. Het gaat daarbij ten eerste om minimale aanpassingen van de medicijnkosten (enkele euro's). Daarnaast zijn er verschillen in de frequentie dat de patiënt een medisch oncoloog bezoekt, het gemiddelde dagloon van de patiënt (voor het berekenen van de productiviteitsverliezen) en het aantal dagen per behandeling waarvoor productiviteitsverliezen worden gerekend. Alles tezamen genomen lijken dit parameters te zijn die relatief weinig invloed zouden moeten hebben op de ICER.

**Tabel 14: Scenario analyses.**

Description	Basecase
1 month cycle length	6 month cycle length
"Late" Response at 18 months	12 months
"Late" Response at 6 months	12 months
Clawback on D+T - 10%	0%
Clawback on D+T - 20%	0%
Clawback on D+T - 30%	0%
Clawback on D+T - 40%	0%
Clawback on D+T - 50%	0%
Costs of hypertension set to 0	1575,17
Costs of hypertension set to 3000	1575,17
Events distribution in RFS in both arms as per dabrafenib+trametinib arm	D+T: to LR: 33,8%, to DR 64,4%, to dead 1,9%. Placebo: to LR: 44,4% to DR: 55,2%. To dead: 0,4%
Events distribution in RFS in both arms as per placebo arm	D+T: to LR: 33,8%, to DR 64,4%, to dead 1.9%. Placebo: to LR: 44,4% to DR:

	55.2%. To dead: 0,4%
Excess risk of death for adjuvant treated patients (10%)	0%
Friction period 85 days	120 days
HR applied to LR - 1	4,47
HR applied to LR - 10	4,47
HR applied to LR - 3	4,47
Indirect medical costs + indirect non-medical benefits	not included
Indirect medical costs only	not included
Indirect non-medical benefits only	not included
Long term RFS based on EORTC 18071	Weibull (u) mixture
OS Exponential	Lognormal
OS Gen. Gamma	Lognormal
OS Gompertz	Lognormal
OS Log-Logistic	Lognormal
OS Weibull	Lognormal
Productivity loss +10%	0%
Productivity loss -10%	0%
Productivity loss by health state based on breast cancer (Ibrance ZIN report)	5, 10, 50, 84 days for RFS, LR, 1L and 2L respectively
Productivity loss by health state based on DLBCL (Yescarta ZIN report)	5, 10, 50, 84 days for RFS, LR, 1L and 2L respectively
Productivity loss by health state based on mRCC (nivo+ipi ZIN report)	5, 10, 50, 84 days for RFS, LR, 1L and 2L respectively
Productivity loss by immunotherapy halved	IV Administration as per SmPC
RDI dabrafenib+trametinib adjuvant 100%	61% / 65% for D+T
RFS Exponential (u) mixture cure	Weibull (u) mixture
RFS Gen. Gamma (u) mixture cure	Weibull (u) mixture
RFS Log-logistic (u) mixture cure	Weibull (u) mixture
RFS Lognormal (u) mixture cure	Weibull (u) mixture
Starting age as per trial (50 years)	61 years
Timeframe - 10 years	39 years
Timeframe - 20 years	39 years
Timeframe - 30 years	39 years
Timeframe - 5 years	39 years
Treatment duration PD1/PD-L1 in DR maximized to 6 months	Treat until progression
Treatment duration of TT and PD-1/PD-L1 in DR maximized to 1 year	Treat until progression
Treatment duration of TT and PD-1/PD-L1 in DR maximized to 2 years	Treat until progression
Treatment duration PD-1/PD-L1 in DR maximized to 1 year	Treat until progression
Treatment duration PD-1/PD-L1 in DR maximized to 2 years	Treat until progression
Treatment duration TT in DR maximized to 1 year	Treat until progression
Treatment duration TT in DR maximized to 2 years	Treat until progression
Treatment mix metastatic D+T: 1L 100% PD1, 2L 50% TT, 50% ipi, mix for observation: 1L 100%	1L 32.5% TT, 50% PD1, 12.5% ipi, 2L 15% TT, 20% PD1, 50% ipi, 15% nivo+ipi

PD1, 2L: 50% TT, 50% ipi	
Treatment mix metastatic: 1L 50% PD1, 50% TT, 2L 50% TT, 50% PD1	1L 32.5% TT, 50% PD1, 12.5% ipi 2L 15% TT, 20% PD1, 50% ipi, 15% nivo+ipi
Treatment mix metastatic: 1L 80% PD1, 20% TT, 2L 80% TT, 20% nivo+ipi	1L 32.5% TT, 50% PD1, 12.5% ipi 2L 15% TT, 20% PD1, 50% ipi, 15% nivo+ipi
Utility in 1L as per DMTR	1L 0.79, 2L 0,66

#### Conclusie sensitiviteit en scenarioanalyses

Het Zorginstituut vindt dat er voldoende gevoeligheidsanalyses zijn uitgevoerd.

#### 2.10.4 *Value Of Information (VOI) analyse*

Er bestaan meerdere bronnen van onzekerheid betreffende het farmaco-economisch model, welke gedeeltelijk zijn meegenomen in de PSA. Door deze onzekerheid bestaat er een kans dat het verkeerde besluit wordt genomen omtrent de vergoeding van dabrafenib/trametinib. Een verkeerd besluit kan betekenen dat er QALYs verloren gaan, extra kosten worden gemaakt, of beide. Het risico van een verkeerd besluit kan uitgedrukt worden in de vorm van extra kosten per patiënt en vervolgens in de kosten voor de gehele patiëntenpopulatie. Deze kosten van onzekerheid voor de gehele populatie kunnen worden uitgedrukt als de populatie Expected Value of Perfect Information (EVPI). Deze waarde is een combinatie van verloren QALY's en/of extra kosten, beide in geld uitgedrukt.



## 3 Resultaten Farmaco-economische evaluatie

### 3.1 Ziektebelasting

Met behulp van de 'iMTA Disease Burden Calculator' is een berekening gemaakt van de ziektebelasting (Tabel 15) voor de huidige patiëntgroep. De ziektebelasting is berekend met de proportional shortfall methode. Omdat de ziektebelasting tussen de 0,41 en 0,70 ligt, acht het Zorginstituut een referentiewaarde van €50.000 per QALY relevant bij deze aandoening.

**Tabel 15: Berekening ziektebelasting van adjuvante behandeling van volwassen patiënten met melanoom in stadium III met een BRAF V600-mutatie, na complete resectie.**

Resterende QALYs met standaard behandeling	10,50
QALYs zonder ziekte (gecorrigeerd voor leeftijd en geslacht)	20,44
Absoluut QALY verlies (fair innings)	9,94
<b>Proportional shortfall</b>	<b>0,49</b>

### 3.2 Incrementele en totale effecten

Behandeling met dabrafenib/trametinib resulteert in een winst in kwaliteit van leven ten opzichte van placebo (zie tabel 16).

**Tabel 16: Incrementele effecten van behandeling met dabrafenib/trametinib versus placebo, discontering 1,5%**

	<i>dabrafenib/trametinib</i>	<i>placebo</i>	<i>incrementeel</i>
Gewonnen levensjaren (LYG)	13,48	10,81	2,67
QALYs	11,4312,45	9,01	2,42

Zie hieronder voor een tabel van de registratiehouder waar bovenstaande getallen zijn uitgesplitst per gezondheidstoestand. Het grootste verschil zit in de RFS gezondheidstoestand: patiënten die dabrafenib/trametinib krijgen blijven bijna 4 jaar langer in deze gezondheidstoestand.

**Tabel 17: Incrementele effecten (QALY's) van behandeling met dabrafenib/trametinib versus placebo, discontering 1,5%, nu uitgesplitst per gezondheidstoestand.**

	Discounted (1.5%)	
	Dabrafenib + trametinib	Observation
<b>Life-years</b>		
<b>RFS</b>	11,53	7,94
<b>LR</b>	0,13	0,25
<b>DR – 1<sup>st</sup> line tx</b>	1,10	1,58
<b>DR – 2<sup>nd</sup> line tx</b>	0,72	1,04
<b>Total</b>	13,48	10,81
<b>Diff. vs. observation</b>	<b>2,67</b>	-

QALYs		
RFS	9,98	6,87
LR	0,11	0,21
DR – 1 <sup>st</sup> line tx	0,86	1,25
DR – 2 <sup>nd</sup> line tx	0,47	0,68
<b>Total</b>	<b>11,43</b>	<b>9,01</b>
<b>Diff. vs. observation</b>	<b>2,42</b>	<b>-</b>

In de tabel is te zien dat patiënten die dabrafenib/trametinib krijgen relatief langer in de progressievrije gezondheidstoestand verblijven (RFS), terwijl dit voor de periode van eerstelijnsbehandeling bij metastasen (DR – 1<sup>st</sup> line tx) juist andersom is. De registratiehouder geeft aan dat deze twee observaties met elkaar samenhangen: omdat patiënten die dabrafenib/trametinib krijgen langer progressievrij zijn, zijn zij al ouder en in minder goede conditie wanneer zij metastasen ontwikkelen dan de patiënten die geen behandeling kregen in stadium III melanoom. Deze laatste groep is dus relatief jonger wanneer zij metastasen ontwikkelen, en reageert daardoor mogelijk beter (en dus langer) op een eerstelijnsbehandeling bij gemetastaseerd melanoom. Ook is het zo dat de gemiddelde behandelduur zoals gerapporteerd in tabel 17 afhankelijk is van het aantal patiënten in die gezondheidstoestand. Er is een aanzienlijk deel van de patiënten die met dabrafenib/trametinib behandeld wordt in stadium III melanoom dat nooit metastasen op afstand zal ontwikkelen. Dit is een grotere groep patiënten dan de patiënten die geen behandeling krijgt in stadium III. Ook dit komt tot uiting in de relatief kortere behandelduur van stadium IV behandelingen (DR) bij patiënten die in stadium III dabrafenib/trametinib kregen.

### 3.3 Incrementele en totale kosten

De behandeling met dabrafenib/trametinib resulteert in €32.595 extra kosten (verdisconteerd). Zie tabel 18 voor een overzicht van de totale en incrementele kosten.

**Tabel 18: Totale en incrementele kosten van toevoeging van inzet van dabrafenib/trametinib versus placebo, discontering 4%**

	Discounted (4.0%)		Undiscounted	
	dabrafenib+ trametinib	Observation	dabrafenib+ trametinib	Observation
<b>Follow-up &amp; monitoring</b>				
RFS	10.847	9.318	11.481	9.736
LR	514	974	550	1.011
DR – 1 <sup>st</sup> line tx	2.023	2.942	2.278	3.227
DR – 2 <sup>nd</sup> line tx	1.353	1.973	1.659	2.358
<b>Total</b>	<b>14.737</b>	<b>15.208</b>	<b>15.968</b>	<b>16.331</b>
<b>Medications, Administration, and Dispensing</b>				
RFS	97.334	0	97.334	0
LR	0	0	0	0
DR – 1 <sup>st</sup> line tx	91.688	144.772	116.135	178.868
DR – 2 <sup>nd</sup> line tx	17.430	25.296	20.143	28.490
<b>Total</b>	<b>206.452</b>	<b>170.068</b>	<b>233.612</b>	<b>207.357</b>

AEs				
RFS	210	38	210	38
LR	5	10	6	10
DR – 1 <sup>st</sup> line tx	0	0	0	0
DR – 2 <sup>nd</sup> line tx	0	0	0	0
<b>Total</b>	<b>215</b>	<b>48</b>	<b>215</b>	<b>49</b>
Recurrence				
RFS	0	0	0	0
LR	637	1.206	673	1.237
DR – 1 <sup>st</sup> line tx	215	312	229	324
<b>Total</b>	<b>852</b>	<b>1.519</b>	<b>902</b>	<b>1.562</b>
Progression of Metastatic Disease				
	<b>94</b>	<b>137</b>	<b>108</b>	<b>154</b>
Total costs of follow-up, monitoring, medication, administration, dispensing, AEs, and recurrence or progression of metastatic disease, by line of therapy				
RFS	108.641	9.357	109.276	9.774
LR	1.157	2.191	1.228	2.259
DR – 1 <sup>st</sup> line tx	93.925	148.087	118.642	182.481
DR – 2 <sup>nd</sup> line tx	23.347	32.452	29.376	38.486
BRAF testing	251	60	251	63
<b>Terminal</b>	<b>4.470</b>	<b>5.045</b>	<b>7.465</b>	<b>7.484</b>
<b>Total direct</b>	<b>227.070</b>	<b>192.086</b>	<b>258.522</b>	<b>233.000</b>
<b>Indirect/workloss</b>	<b>9.564</b>	<b>12.841</b>	<b>10.694</b>	<b>14.172</b>
<b>Total direct and Indirect</b>	<b>236.635</b>	<b>204.927</b>	<b>269.216</b>	<b>247.172</b>
<b>Difference</b>	<b>31.708</b>	<b>-</b>	<b>22.044</b>	<b>-</b>

### 3.4 Incrementele kosteneffectiviteitsratio's

De registratiehouder rapporteert de volgende incrementele kosteneffectiviteitsratio's (ICERs): €7.997 per LYG en €8.664 per QALY ten opzichte van placebo (zie tabel 19).

**Tabel 19: Incrementele kosteneffectiviteit van dabrafenib/trametinib versus placebo**

Incrementele kosten per gewonnen levensjaar (LYG)	€ 11.885 per LYG
Incrementele kosten per voor kwaliteit van leven gecorrigeerd levensjaar (QALY)	€ 13.127 per QALY

### 3.5 Gevoeligheidsanalyses

#### 3.5.1 Univariate gevoeligheidsanalyses

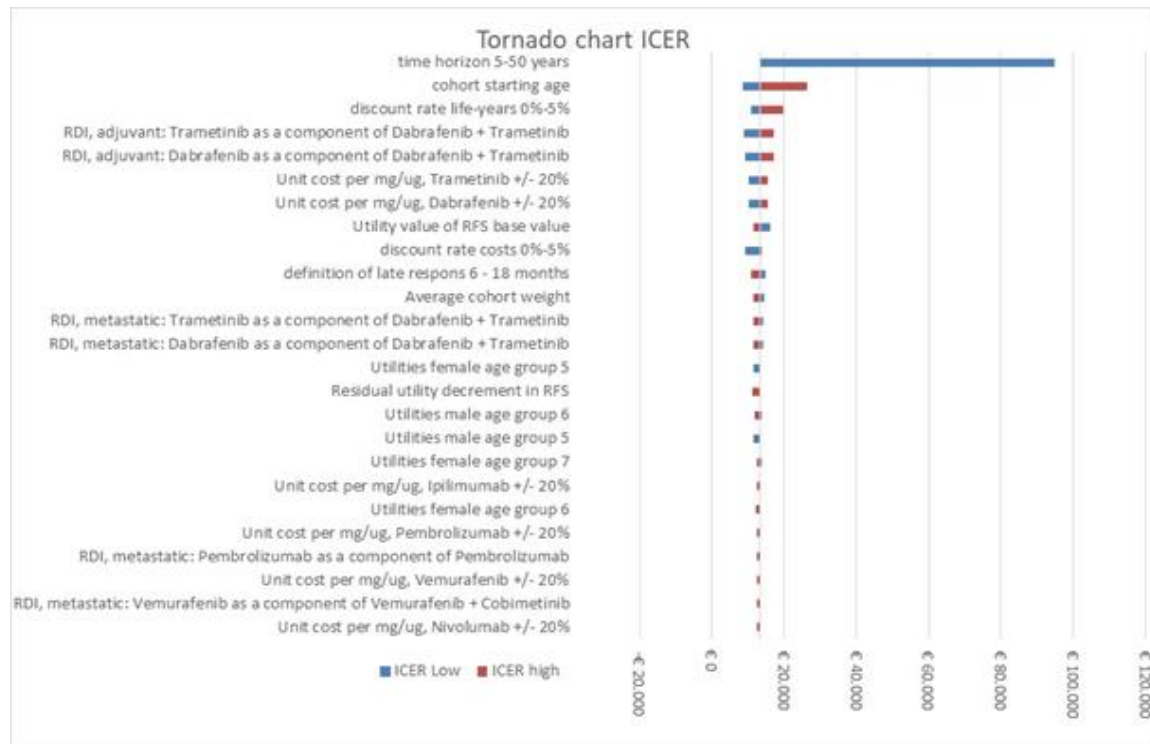
Tabel 20 geeft de resultaten van de univariate gevoeligheidsanalyse weer zoals gerapporteerd door de registratiehouder. Figuur 8 toont het tornado diagram. Op dit moment is de ICER het meest gevoelig voor de gekozen tijdshorizon. In de top 5 van meest invloedrijke parameters in deze analyse staan ook nog: de leeftijd van de patiënt, de disconteringsvoet van de effecten en de relatieve doseringsintensiteit van dabrafenib en trametinib. Deze parameters hebben echter vrijwel allemaal weinig invloed op de ICER.



**Tabel 20: Resultaten van de univariate gevoeligheidsanalyse.**

Parameter	ICER low	ICER high	Delta ICER low/high
<b>time horizon 5-50 years</b>	€ 94.921	€ 13.115	€ 81.806
<b>cohort starting age +/- 20%</b>	€ 8.650	€ 26.342	€ 17.692
<b>discount rate life-years 0%-5%</b>	€ 10.723	€ 19.700	€ 8.977
<b>RDI, adjuvant: Trametinib as a component of Dabrafenib + Trametinib</b>	€ 9.050	€ 17.204	€ 8.154
<b>RDI, adjuvant: Dabrafenib as a component of Dabrafenib + Trametinib</b>	€ 9.168	€ 17.085	€ 7.917
<b>Unit cost per mg/ug, Trametinib +/- 20%</b>	€ 10.264	€ 15.626	€ 5.362
<b>Unit cost per mg/ug, Dabrafenib +/- 20%</b>	€ 10.337	€ 15.553	€ 5.215
<b>Utility value of RFS base value</b>	€ 16.259	€ 11.603	€ 4.656
<b>discount rate costs 0%-5%</b>	€ 9.209	€ 13.853	€ 4.644
<b>definition of late respons 6 - 18 months</b>	€ 14.927	€ 10.755	€ 4.172
<b>Average cohort weight</b>	€ 14.333	€ 11.557	€ 2.775
<b>RDI, metastatic: Trametinib as a component of Dabrafenib + Trametinib</b>	€ 14.285	€ 11.605	€ 2.679
<b>RDI, metastatic: Dabrafenib as a component of Dabrafenib + Trametinib</b>	€ 14.241	€ 11.649	€ 2.592
<b>Utilities female age group 5</b>	€ 11.473	€ 13.308	€ 1.835
<b>Residual utility decrement in RFS</b>	€ 12.945	€ 11.291	€ 1.654
<b>Utilities male age group 6</b>	€ 13.572	€ 11.958	€ 1.614
<b>Utilities male age group 5</b>	€ 11.654	€ 13.162	€ 1.508
<b>Utilities female age group 7</b>	€ 13.768	€ 12.542	€ 1.226
<b>Unit cost per mg/ug, Ipilimumab +/- 20%</b>	€ 13.450	€ 12.440	€ 1.009
<b>Utilities female age group 6</b>	€ 13.136	€ 12.188	€ 949

<b>Unit cost per mg/ug, Pembrolizumab +/- 20%</b>	€ 13.412	€ 12.478	€ 934
<b>RDI, metastatic: Pembrolizumab as a component of Pembrolizumab</b>	€ 13.412	€ 12.478	€ 934
<b>Unit cost per mg/ug, Vemurafenib +/- 20%</b>	€ 13.359	€ 12.531	€ 827
<b>RDI, metastatic: Vemurafenib as a component of Vemurafenib + Cobimetinib</b>	€ 13.359	€ 12.531	€ 827
<b>Unit cost per mg/ug, Nivolumab +/- 20%</b>	€ 13.352	€ 12.538	€ 814



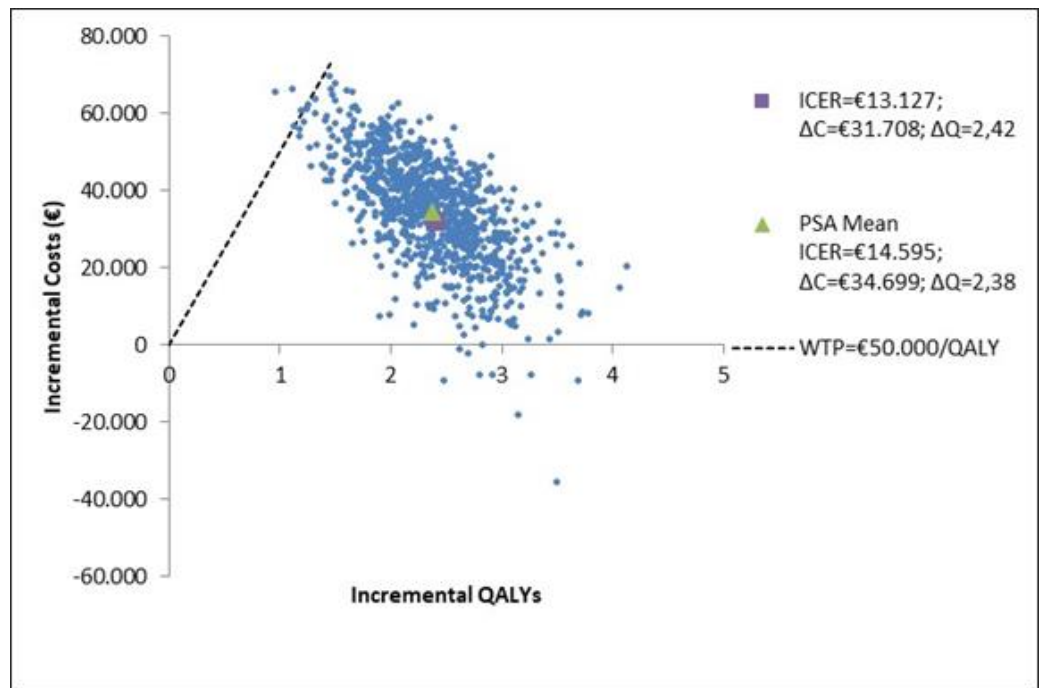
**Figuur 8: Tornado diagram van de univariate gevoeligheidsanalyse, zoals gerapporteerd door de registratiehouder.**

### 3.5.2 *Probabilistische gevoeligheidsanalyses (PSA)*

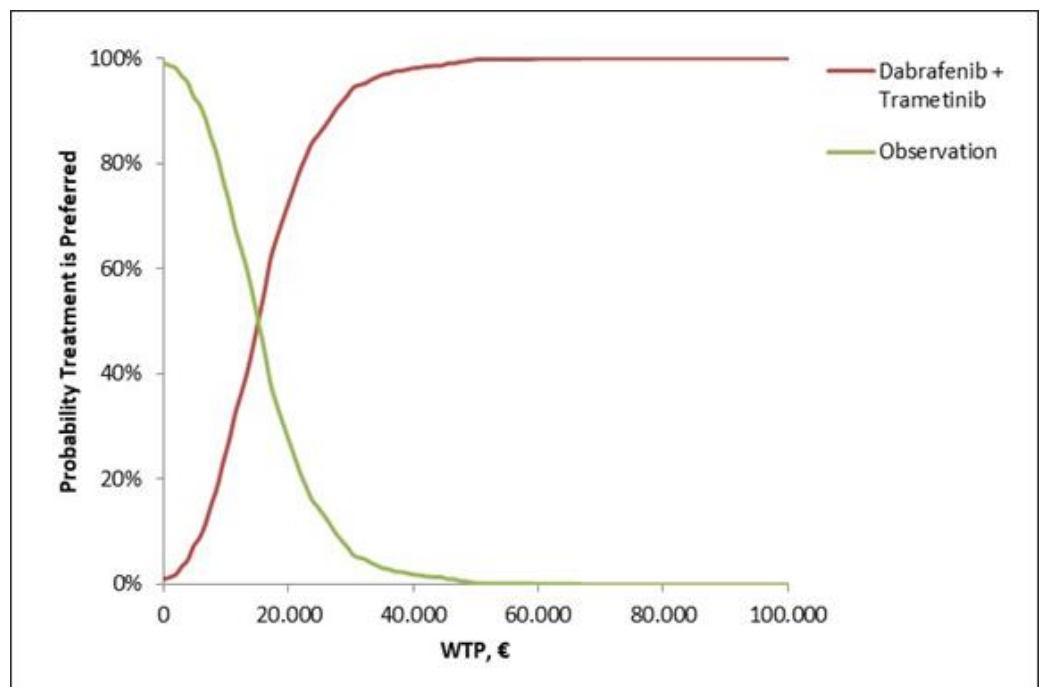
De gemiddelde ICER bij 1000 simulaties komt uit op €14.595 en ligt daarmee iets hoger dan de deterministische ICER (€13.127).

Figuur 9 en 10 geven de resultaten van de PSA ten opzichte van placebo weer. Figuur 9 laat zien dat er veel onzekerheid bestaat over zowel de winst in QALYs als de incrementele kosten.

Bij een referentiewaarde van €50.000 per QALY is de kans dat dabrafenib/trametinib kosteneffectief is bijna 100%.



**Figuur 9: Incrementele kosten en effecten van dabrafenib/trametinib ten opzichte van placebo: PSA met 1000 simulaties.**



**Figuur 10: "Cost effectiveness acceptability curve" (CEAC) van de vergelijking tussen dabrafenib/trametinib en placebo (gebaseerd op PSA met 1000 simulaties).**

### 3.5.3

#### *Scenarioanalyses*

In tabel 21 staat een overzicht van de resultaten van de scenarioanalyses zoals gerapporteerd door de registratiehouder. Een kortere tijdshorizon heeft een vrij grote invloed op de ICER: bij een tijdshorizon van 10 jaar stijgt de ICER tot bijna €38.000/QALY. Een andere parameter die relatief veel invloed heeft is de behandelduur van behandelingen bij metastase. Wanneer deze gemaximeerd worden op 1 jaar stijgt de ICER naar ruim €27.000/QALY.

In het overzicht is ook het scenario te zien waarbij de cyclusduur wordt verkort van 6 maanden naar 1 maand. Hoewel er slechts kleine verschillen zijn in de inputwaarden van beide modellen is er toch een vrij groot verschil te zien in de berekende ICERs. De base case ICER stijgt van €13.127 naar €23.993 per QALY. In bijlage 1 zijn de gedetailleerde resultaten van deze analyse weergegeven. Het valt op dat de geneesmiddelkosten (en de daaraan gerelateerde kosten) in dit 1 maand model een stuk lager uitvallen voor wat betreft de eerstelijnsbehandeling bij gemetastaseerd melanoom (1st line metastatic). De kosten zijn ongeveer 1/3 lager in dit scenario; dit geldt voor beide behandelarmen. De kosten voor de behandeling in de RFS gezondheidstoestand (dit zijn alleen de kosten van de adjuvante behandeling met dabrafenib/trametinib) zijn echter juist wat hoger in de scenario analyse.

De registratiehouder heeft ook een analyse uitgevoerd waarbij de verouderde model settings van het 1-maand-cyclus model weer zijn ingevoerd in het 6 maanden model. Dit zorgt wederom voor een lagere ICER van €15.221. Kortom, het verkorten van de cyclusduur lijkt grote invloed te hebben op de ICER.

Het Zorginstituut is van mening dat dit scenario met de 1 maand cyclusduur met veel voorzichtigheid geïnterpreteerd moet worden. Naast dat er onvoldoende validatie heeft plaatsgevonden, zijn de resultaten ook niet direct te verklaren.



**Tabel 21: Resultaten van de scenario analyses.**

Parameter	Costs		QALYs		Delta C	Delta Q	ICER
	Dabrafenib + Trametinib	Observation	Dabrafenib + Trametinib	Observation			
<b>Base Case</b>	<b>236.635</b>	<b>204.927</b>	<b>11.43</b>	<b>9.01</b>	<b>31.708</b>	<b>2.42</b>	<b>13.127</b>
<b>Timeframe - 5 years</b>	197.985	153.411	3.97	3.50	44.575	0.47	94.921
<b>Timeframe - 10 years</b>	219.809	181.818	6.33	5.32	37.990	1.01	37.541
<b>Treatment duration of TT and PD-1/PD-L1 in DR maximized to 1 year</b>	180.802	115.328	11.43	9.01	65.474	2.42	27.105
<b>HR applied to LR - 1</b>	222.136	175.287	12.08	10.25	46.848	1.82	25.701
<b>Wastage costs taken into account (including 100% RDI adjuvant)</b>	348.819	287.131	11.43	9.01	61.687	2.42	25.538
<b><sup>1</sup>1 month cycle length</b>	244.832	174.053	11.86	8.91	70.779	2.95	23.993
<b>Treatment duration TT in DR maximized to 1 year</b>	212.334	154.668	11.43	9.01	57.666	2.42	23.873
<b>Treatment duration of TT and PD-1/PD-L1 in DR maximized to 2 years</b>	193.975	136.331	11.43	9.01	57.644	2.42	23.864
<b>Long term RFS as per EORTC 18071</b>	275.808	231.859	9.91	8.00	43.949	1.92	22.929
<b>Treatment duration TT in DR maximized to 2 years</b>	218.082	166.441	11.43	9.01	51.641	2.42	21.379
<b>Indirect medical costs only</b>	355.259	307.343	11.43	9.01	47.916	2.42	19.837
<b>Treatment mix metastatic D+T: 1L 100% PD1, 2L 50% TT, 50% ipi, mix for observation: 1L 100% PD1, 2L: 50% TT, 50% ipi</b>	229.683	183.317	11.43	9.01	46.366	2.42	19.195
<b>Timeframe - 20 years</b>	233.002	200.395	9.63	7.74	32.607	1.89	17.256
<b>Treatment duration PD1/PD-L1 in DR maximized to 6 months</b>	197.888	156.578	11.43	9.01	41.310	2.42	17.102
<b>Indirect medical costs + indirect non-medical benefits</b>	257.373	216.904	11.43	9.01	40.469	2.42	16.754
<b>Treatment duration PD-1/PD-L1 in DR maximized to 1 year</b>	205.103	165.587	11.43	9.01	39.515	2.42	16.359

<b>Treatment mix metastatic: 1L 80% PD1, 20% TT, 2L 80% TT, 20% nivo+ipi</b>	236.259	196.956	11.43	9.01	39.303	2.42	16.271
<b>RFS Log-logistic (u) mixture cure</b>	245.787	210.320	11.06	8.79	35.466	2.27	15.630
<b>Treatment duration PD-1/PD-L1 in DR maximized to 2 years</b>	212.528	174.817	11.43	9.01	37.711	2.42	15.612
<b>"Late" Response at 6 months</b>	241.490	204.927	11.43	9.01	36.563	2.42	15.137
<b>HR applied to LR - 3</b>	234.807	201.198	11.51	9.17	33.609	2.34	14.365
<b>OS Gompertz</b>	236.734	205.093	11.75	9.49	31.641	2.26	14.014
<b>Events distribution in RFS in both arms as per dabrafenib+trametinib arm</b>	236.635	202.799	11.43	8.94	33.836	2.49	13.603
<b>Timeframe - 30 years</b>	236.203	204.499	11.19	8.84	31.704	2.34	13.533
<b>Events distribution in RFS in both arms as per placebo arm</b>	237.993	204.927	11.48	9.01	33.067	2.47	13.410
<b>Productivity loss by immunotherapy halved</b>	235.851	203.774	11.43	9.01	32.077	2.42	13.279
<b>Productivity loss -10%</b>	235.803	203.829	11.43	9.01	31.974	2.42	13.237
<b>OS Gen. Gamma</b>	236.652	204.953	11.45	9.04	31.699	2.41	13.173
<b>Friction period 85 days</b>	236.635	204.927	11.43	9.01	31.708	2.42	13.127
<b>Excess risk of death for adjuvant treated patients (10%)</b>	236.635	204.927	11.43	9.01	31.708	2.42	13.127
<b>Costs of hypertension set to 0</b>	236.635	204.927	11.43	9.01	31.708	2.42	13.127
<b>Costs of hypertension set to 3000</b>	236.635	204.927	11.43	9.01	31.708	2.42	13.127
<b>OS Log-Logistic</b>	236.580	204.842	11.41	8.99	31.738	2.42	13.101
<b>Productivity loss +10%</b>	237.466	206.025	11.43	9.01	31.442	2.42	13.017
<b>Utility in 1L as per DMTR</b>	236.635	204.927	11.33	8.87	31.708	2.46	12.889
<b>OS Weibull</b>	236.509	204.746	11.30	8.83	31.763	2.47	12.838
<b>OS Exponential</b>	236.457	204.675	11.27	8.79	31.782	2.49	12.782
<b>HR applied to LR - 10</b>	237.457	206.586	11.39	8.94	30.871	2.45	12.596
<b>Productivity loss by health state based on breast cancer (Ibrance ZIN</b>	237.103	207.051	11.43	9.01	30.052	2.42	12.441

<b>report)</b>								
<b>Productivity loss by health state based on DLBCL (Yescarta ZIN report)</b>	239.251	210.744	11.43	9.01	28.507	2.42	11.802	
<b>Treatment mix metastatic: 1L 50% PD1, 50% TT, 2L 50% TT, 50% PD1</b>	241.887	214.944	11.43	9.01	26.943	2.42	11.154	
<b>"Late" Response at 18 months</b>	231.270	204.927	11.43	9.01	26.344	2.42	10.906	
<b>Clawback on D+T - 10%</b>	223.885	198.654	11.43	9.01	25.231	2.42	10.445	
<b>Indirect non-medical benefits only</b>	138.749	114.488	11.43	9.01	24.262	2.42	10.044	
<b>Productivity loss by health state based on mRCC (nivo+ipi ZIN report)</b>	245.387	221.293	11.43	9.01	24.094	2.42	9.975	
<b>Starting age as per trial (50 years)</b>	242.115	212.854	14.40	11.13	29.261	3.27	8.956	
<b>RFS Gen. Gamma (u) mixture cure</b>	238.034	215.570	11.37	8.59	22.464	2.78	8.073	
<b>Clawback on D+T - 20%</b>	211.135	192.380	11.43	9.01	18.754	2.42	7.764	
<b>Long term RFS based on EORTC 18071</b>	255.094	245.626	8.94	7.38	9.468	1.56	6.079	
<b>RFS Exponential (u) mixture cure</b>	227.401	212.538	11.21	8.74	14.863	2.47	6.014	
<b>Clawback on D+T - 30%</b>	198.384	186.107	11.43	9.01	12.277	2.42	5.083	
<b>Clawback on D+T - 40%</b>	185.634	179.834	11.43	9.01	5.800	2.42	2.401	
<b>Wastage costs taken into account (DR setting only)</b>	291.738	287.131	11.43	9.01	4.607	2.42	1.907	
<b>Clawback on D+T - 50%</b>	172.884	173.561	11.43	9.01	-677	2.42	-280	
<b>RFS Lognormal (u) mixture cure</b>	173.720	213.162	13.21	8.63	-39442.01	4.59	-8601.44	

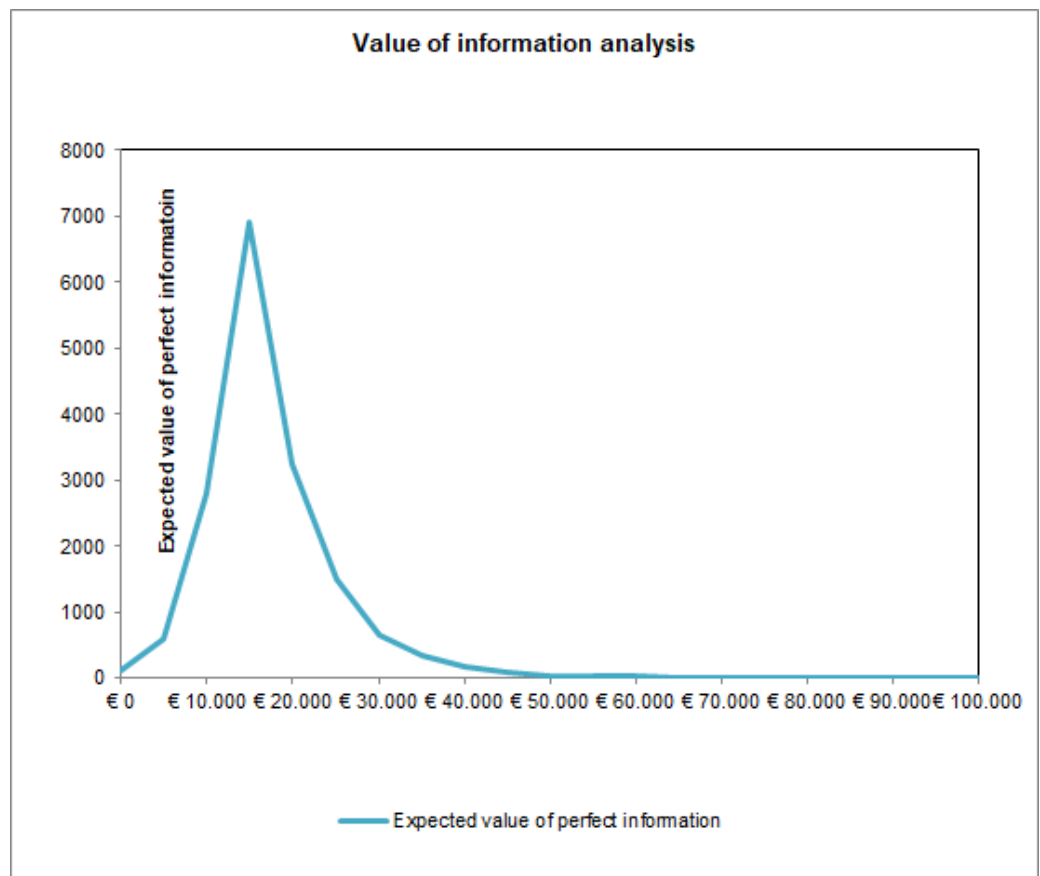
<sup>1</sup> De settings van het 1-maand-cyclus model wijken af van die van het 6 maanden model. Zie paragraaf 2.10.3.



### 3.5.4

#### *Value Of Information (VOI) analyse*

De kans is bijna 100% dat dabrafenib/trametinib bij een referentiewaarde van €50.000 per QALY kosteneffectief is (gebaseerd op de PSA). De kosten van onzekerheid (Expected Value of Perfect Information; EVPI) kunnen worden uitgedrukt per patiënt of voor de gehele patiëntenpopulatie. Voor dabrafenib/trametinib bedraagt de EVPI per patiënt €39,37 (Figuur 11). Derhalve bestaat er bij een referentiewaarde van €50.000 per QALY naar verwachting bijna geen risico om een beslissing te nemen die niet kosteneffectief zal zijn. Bij een referentiewaarde van €50.000 per QALY is er namelijk weinig tot geen onzekerheid over de kosteneffectiviteit van dabrafenib/trametinib. Het is belangrijk om te realiseren dat niet alle onzekerheden in de PSA zijn gereflecteerd (bijvoorbeeld structurele onzekerheid en het zorggebruik), en dat de EVPI de impact van deze onzekerheden dus niet reflecteert. Daarnaast dient vermeld te worden dat deze EVPI conditioneel is op de huidige ICER, en dus de huidige prijs van dabrafenib/trametinib in het model.



**Figuur 11: Resultaten van de VOI analyse, per patiënt EVPI curve**



## 4 Discussie en Conclusies

Voor de verschillende aspecten van de kosteneffectiviteitsanalyse (modelstructuur en analysetechniek, inputgegevens, validatie en gevoeligheidsanalyses, en resultaten) heeft Zorginstituut Nederland beoordeeld welke bronnen van onzekerheid aanwezig zijn. Hierbij is gelet op transparantie, methodologie, onnauwkeurigheid, bias, en het gebrek aan bewijs. De meest belangrijke kritiekpunten worden genoemd, de overige kritiekpunten staan vermeld in het rapport.

De methodologie van de kosteneffectiviteitsanalyse sluit niet aan op het referentiekader (richtlijn economische evaluaties) bij de volgende onderdelen:

- Het Zorginstituut vindt een cyclusduur van 1 maand beter aansluiten bij het ziektebeeld dan de gekozen cyclusduur van 6 maanden. De scenario analyse met een cyclusduur van 1 maand laat echter zien dat ook hier de ICER ruim onder de referentiewaarde blijft (€23.967) .
- Het Excel model is zeer complex wat de transparantie van het model niet ten goede komt.

Er is sprake van onnauwkeurigheid (imprecisie) bij de volgende aspecten in het model:

- Er is onzekerheid over het ziekteverloop van de patiënten in het model. Het gaat daarbij bijvoorbeeld over de kans dat de patiënt metastasen op afstand ontwikkelt, en hoe snel dit gebeurt. De registratiehouder heeft hiervoor beperkt gegevens verzameld. Ook is het onzeker hoe lang patiënten progressievrij blijven na het starten van een behandeling bij gemetastaseerde ziekte. De data die hiervoor gebruikt wordt zijn zeer immatuur. Ook gegevens over de algehele overleving zijn nog immatuur omdat de finale analyse nog niet heeft plaatsgevonden. De registratiehouder heeft al deze parameters echter wel goed onderzocht in verschillende gevoeligheidsanalyses. In vrijwel alle gevallen blijft de ICER onder de referentiewaarde.
- De inputwaarden omtrent productiviteitskosten en mantelzorgkosten zijn gebaseerd op diverse aannames en daarmee onzeker. Deze parameters hebben echter relatief weinig invloed op de ICER.

### **Eindconclusie**

Het Zorginstituut concludeert na advisering door de WAR dat de kosteneffectiviteitsanalyse van dabrafenib/trametinib bij de adjuvante behandeling van volwassen patiënten met melanoom in stadium III met een BRAF V600-mutatie, na complete resectie van voldoende methodologische kwaliteit is.

Bij een referentiewaarde van €50.000 per QALY is dabrafenib/trametinib kosteneffectief ten opzichte van placebo. De ICER zal zich waarschijnlijk ergens tussen de €13.127 en €23.967 bevinden. Deze range heeft te maken met de cyclusduur van het model. De cyclusduur van een model geeft aan met welke frequentie alle parameters in het model worden doorgerekend. In de oncologie hebben modellen meestal een cyclusduur van één maand. Hoewel de analyse met de kortere cyclusduur (één maand) met een ICER van €23.967 beter aansluit bij het ziektebeeld is deze analyse echter minder uitgebreid gevalideerd. Het Zorginstituut kiest er daarom voor om een range te presenteren omdat er geen uitspraak gedaan kan worden over welke ICER meer realistisch is.

*De inhoudelijke bespreking is afgerond in de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) vergadering van 24 februari 2020.*

## 5 Literatuur

- 1 European Medicines Agency (2018). Samenvatting van de productkenmerken Dabrafenib.
- 2 European Medicines Agency (2018). Samenvatting van de productkenmerken Trametinib.
- 3 KWF Kankerbestrijding Nederlandse Federatie van Kankerpatiëntenorganisaties (NFK) en het Integraal Kankercentrum Nederland (IKNL) (2019). Melanoom (huidkanker). [www.kanker.nl](http://www.kanker.nl).
- 4 Strickland LR, Pal HC, Elmets CA, et al. Targeting drivers of melanoma with synthetic small molecules and phytochemicals. *Cancer Lett* 2015; 359: 20-35.
- 5 Nederlandse Melanoom Werkgroep (2016). Melanoom. Landelijke richtlijn, Versie 2.1. [www.oncoline.nl/melanoom](http://www.oncoline.nl/melanoom).
- 6 Nederlands Huisartsen Genootschap (2017). NHG-Standaard Verdachte huidafwijkingen.
- 7 Gershenwald JE, Scolyer RA, Hess KR, et al. Melanoma staging: Evidence-based changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. *CA Cancer J Clin* 2017; 67: 472-92.
- 8 Grossmann KF and Margolin K. Long-term survival as a treatment benchmark in melanoma: latest results and clinical implications. *Ther Adv Med Oncol* 2015; 7: 181-91.
- 9 IKNL (2019). Cijfers over kanker - melanoom van de huid en externe genitaliën.
- 10 Long, G. V. Hauschild, A. Santinami M. et al. Adjuvant Dabrafenib plus Trametinib in Stage III BRAF-Mutated Melanoma. *New England Journal of Medicine* 377, 1813-1823, doi:10.1056/NEJMoa1708539 (2017).
- 11 Fedorenko IV, Paraiso KH and Smalley KS. Acquired and intrinsic BRAF inhibitor resistance in BRAF V600E mutant melanoma. *Biochem Pharmacol* 2011; 82: 201-9
- 12 Hauschild, A. Dummer, R. Schadendorf, D. et al. Longer Follow-Up Confirms Relapse-Free Survival Benefit With Adjuvant Dabrafenib Plus Trametinib in Patients With Resected BRAF V600-Mutant Stage III Melanoma. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, Jco1801219,
- 13 Eggermont, A. M. Chiarison-Sileni, V. Grob, J.J. et al. Adjuvant ipilimumab versus placebo after complete resection of high-risk stage III melanoma (EORTC 18071): a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncology* 16, 522-530 (2015).
- 14 Salama, A.K., de Rosa, N., Scheri, R.P. et al., Hazard-rate analysis and patterns of recurrence in early stage melanoma: moving towards a rationally designed surveillance strategy. *PLoS One*, 2013. 8(3): p. e57665.
- 15 White, R. R., Stanley, W. E., Johnson, J. L., et al. Long-term survival in 2,505 patients with melanoma with regional lymph node metastasis. *Annals of surgery* 235, 879-887 (2002).
- 16 National Institute for Health and Care Excellence. *National Institute for Health and Care Excellence. Pembrolizumab for advanced melanoma not previously treated with ipilimumab [TA366]*, <<https://www.nice.org.uk/guidance/ta366>> (2016).
- 17 National Institute for Health and Care Excellence. *National Institute for Health and Care Excellence. Trametinib in combination with dabrafenib for treating unresectable or metastatic melanoma [TA396]*,

- <<https://www.nice.org.uk/guidance/ta396>> (2016).
- 18 Middleton, M. R. Atkins, M.B., Amos, K. et al. Societal preferences for adjuvant melanoma health states: UK and Australia. *BMC cancer* 17, 689, doi:10.1186/s12885-017-3673-y (2017).
  - 19 van der Plas, A. G., Oosterveld-Vlug, M. G., Pasman, H. R. et al. Relating cause of death with place of care and healthcare costs in the last year of life for patients who died from cancer, chronic obstructive pulmonary disease, heart failure and dementia: A descriptive study using registry data. *Palliative medicine* 31, 338-345, doi:10.1177/0269216316685029 (2017).
  - 20 Roelen, C.A., Koopmans P.C., Groothoff, J.W., et al., Sickness absence and full return to work after cancer: 2- year follow- up of register data for different cancer sites. *Psycho- oncology*, 2011. 20(9): p. 1001-1006.
  - 21 Centraal Bureau voor de Statistiek. *Arbeidsdeelname en werkloosheid per maand*, <<https://opendata.cbs.nl/statline/#/CBS/nl/dataset/80590ned/table?ts=1544177418795>> (2018).
  - 22 Hillner, B. E., Kirkwood, J. M., Atkins, M. B., et al. Economic analysis of adjuvant interferon alfa-2b in high-risk melanoma based on projections from Eastern Cooperative Oncology Group 1684. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 15, 2351-2358, doi:10.1200/jco.1997.15.6.2351 (1997).
  - 23 Cormier, J. N. Xing Y., Ding M., et al. Cost effectiveness of adjuvant interferon in node-positive melanoma. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 25, 2442-2448, doi:10.1200/jco.2007.10.7284 (2007).
  - 24 National institute for Health and Care Excellence. *Melanoma: assessment and management*, <<https://www.nice.org.uk/guidance/ng14>> (2015).

## Bijlage 1

Resultaten van de analyse waarbij wordt uitgegaan van een 1 maand cyclusduur. De tabellen komen uit het dossier van de registratiehouder.

Outcome	Dabrafenib + Trametinib	Observation
<i>Totals. discounted</i>		
Costs. €	€ 244.832	€ 174.053
Life-years	13,84	10,52
QALYs	11,86	8,91
<i>Difference (Dabrafenib + Trametinib vs comparator)</i>		
Costs. €	0	<b>€ 70.780</b>
Life-years	0	<b>3,32</b>
QALYs	0	<b>2,95</b>
<i>ICER (Dabrafenib + Trametinib vs comparator)</i>		
Cost (€) per life-year saved	Dominant	€ 21.349
<b>Cost (€) per QALY saved</b>	<b>Dominant</b>	<b>€ 23.967</b>
<i>NMB (Dabrafenib + Trametinib vs comparator)</i>		
Given Max WTP of €50.000 per QALY	0	€ 76.881

### Expected Life-Years. QALYs. and Costs

Outcome	Dabrafenib + Trametinib	Observation
<i>Expected number of recurrences</i>		
Locoregional recurrences	0,15	0,28
Distant recurrences	0,43	0,61
<b>Total</b>	<b>0,58</b>	<b>0,89</b>
<i>Expected life-years</i>		
<i>By health-state (undiscounted)</i>		
Relapse-free survival	15,19	10,43

After locoregional recurrence	0,09	0,16
1st-line metastatic	0,72	1,02
2nd-line metastatic	0,57	0,82
<b>Total</b>	<b>16,56</b>	<b>12,42</b>

*By health-state (discounted)*

Relapse-free survival	12,54	8,62
After locoregional recurrence	0,08	0,16
1st-line metastatic	0,68	0,98
2nd-line metastatic	0,53	0,77
<b>Total</b>	<b>13,84</b>	<b>10,52</b>

*Expected QALYs*

*By health-state (undiscounted)*

Relapse-free survival	13,17	9,04
After locoregional recurrence	0,07	0,14
1st-line metastatic	0,57	0,8
2nd-line metastatic	0,38	0,54
<b>Total</b>	<b>14,19</b>	<b>10,53</b>

*By health-state (discounted)*

Relapse-free survival	10,9	7,49
After locoregional recurrence	0,07	0,13
1st-line metastatic	0,54	0,77
2nd-line metastatic	0,35	0,51
<b>Total</b>	<b>11,86</b>	<b>8,91</b>

*Costs. € discounted*

*Medications. Administration. and Dispensing*

Relapse-free survival	€ 104.567	€ 0
After locoregional recurrence	€ 0	€ 0
1st-line metastatic	€ 59.884	€ 98.169
2nd-line metastatic	€ 10.461	€ 14.597
<b>Total</b>	<b>€ 174.912</b>	<b>€ 112.766</b>

*AEs*

Relapse-free survival	€ 210	€ 38
After locoregional recurrence	€ 5	€ 10

1st-line metastatic	€ 0	€ 0
2nd-line metastatic	€ 0	€ 0
<b>Total</b>	<b>€ 215</b>	<b>€ 49</b>

*Follow-up & monitoring*

Relapse-free survival	€ 45.462	€ 33.468
After locoregional recurrence	€ 394	€ 768
1st-line metastatic	€ 1.773	€ 2.562
2nd-line metastatic	€ 1.730	€ 2.471
<b>Total</b>	<b>€ 49.359</b>	<b>€ 39.269</b>

*Recurrence*

Relapse-free survival	€ 0	€ 0
After locoregional recurrence	€ 629	€ 1.222
1st-line metastatic	€ 219	€ 319
<b>Total</b>	<b>€ 848</b>	<b>€ 1.540</b>
Progression of Metastatic Disease	€ 99	€ 145

*BRAF testing*

Relapse-free survival	€ 266	€ 0
1st-line metastatic	€ 0	€ 65
<b>Total</b>	<b>€ 266</b>	<b>€ 65</b>
Terminal	€ 2.493	€ 3.661

*Total costs of health care. by line of therapy*

Relapse-free survival	€ 150.505	€ 33.506
After locoregional recurrence	€ 1.028	€ 2.000
1st-line metastatic	€ 61.877	€ 101.115
2nd-line metastatic	€ 14.782	€ 20.874
Total Healthcare	€ 228.192	€ 157.495
Indirect/workloss	€ 16.640	€ 16.558
<b>Total Healthcare and Indirect</b>	<b>€ 244.832</b>	<b>€ 174.053</b>

Outcome (6 month cycle length same version as 1 month)	Dabrafenib + Trametinib	Observation
--	-------------------------	-------------

**Totals. discounted**

Costs. €	€ 256.622	€ 215.723
Life-years	14.52	11.56
QALYs	12.37	9.68

**Difference (Dabrafenib + Trametinib vs comparator)**

Costs. €	0	40.899
Life-years	0	2.97
QALYs	0	2.69

**ICER (Dabrafenib + Trametinib vs comparator)**

Cost (€) per life-year saved	0	13.786
<b>Cost (€) per QALY saved</b>	<b>0</b>	<b>15.221</b>

NMB (Dabrafenib + Trametinib vs comparator)

Given Max WTP of €50.000 per QALY	0	93.450
-----------------------------------	---	--------

**2020019770**

**ACP advies aan de Raad van Bestuur van het Zorginstituut over dabrafenib in combinatie met trametinib (Tafinlar® en Mekinist®) bij de adjuvante behandeling van volwassen patiënten met melanoom in stadium III met een BRAF V600-mutatie, na complete resectie.**

De Adviescommissie Pakket (ACP) adviseert de Raad van Bestuur (RvB) van het Zorginstituut over voorgenomen pakketadviezen. Zij toetst deze adviezen aan de pakketcriteria en kijkt of de uitkomsten daarvan maatschappelijk wenselijk zijn. Daarbij kijkt zij zowel naar de belangen van de patiënten die in aanmerking komen voor vergoeding van een bepaalde interventie, als naar de belangen van patiënten met andere aandoeningen (die ook graag willen dat de behandeling van hun aandoening wordt vergoed) en van premiebetalers. Zij doet dit vanuit het principe dat de basisverzekering maximale gezondheidswinst dient op te leveren voor de gehele bevolking.

Om hier een uitspraak over te kunnen doen, hanteert de commissie zogenaamde referentiewaarden voor de kosteneffectiviteit. Deze referentiewaarden moeten worden opgevat als maximale bedragen die we als samenleving per gewonnen levensjaar willen investeren in een behandeling. Gaan we daarboven zitten, dan is er sprake van verdringing. Dat betekent dat voor hetzelfde bedrag meer gezondheidswinst kan worden verkregen door het aan andere behandelingen uit te geven. Er moeten dus hele goede redenen zijn om de referentiewaarde of zelfs meer dan de referentiewaarde te accepteren.

De commissie heeft in haar vergadering van 24 april 2020 (i.v.m. coronacrisis een teleconferentie) gesproken over de vraag of de combinatietherapie dabrafenib met trametinib bij de hierboven genoemde indicatie opgenomen dient te worden in de basisverzekering. Dit sluisgeneesmiddel is ook in juni 2019 besproken in de ACP. Toen luidde het advies om de combinatie niet op te nemen in de basisverzekering, vanwege onder andere:

- De onzekerheid of de therapie ook leidt tot overlevingswinst;
- Het aangeleverde model voor kosteneffectiviteit van onvoldoende kwaliteit was;
- het niet mogelijk was om de plaats te bepalen van deze combinatietherapie ten opzichte van de huidige standaardbehandeling met immunotherapie

Omdat er nu een model voor kosteneffectiviteit beschikbaar is van voldoende kwaliteit is dit sluisgeneesmiddel opnieuw geagendeerd. Vanwege de bijzondere omstandigheden hebben de patiëntenverenigingen (Stichting Melanoom en NFK) en de fabrikant Novartis ervoor gekozen om hun reactie schriftelijk kenbaar te maken. De beroepsgroep WIN-O heeft zowel van een schriftelijke als mondelinge inspraak mogelijkheid gebruik gemaakt.

De beroepsgroep geeft aan dat deze combinatietherapie een uitkomst is voor patiënten waarbij sprake is van een contra-indicatie voor immunotherapie. Dit betreft volgens de beroepsgroep 5 tot 10% van de patiënten. De commissie heeft deze argumenten in haar advies meegewogen, maar zou graag meer zekerheid willen over deze aantallen. Daarnaast is één van de door partijen ingebrachte argumenten dat het ten tijde van Covid-19 van toegevoegde waarde is om over een orale therapie te beschikken naast de bestaande intraveneuze immunotherapieën. Hierdoor hoeft een patiënt, als hij dat niet wil, niet voor zijn behandeling naar het ziekenhuis.

De commissie concludeert dat de effectiviteit veelbelovend is, de onderbouwing van de kosteneffectiviteit van voldoende kwaliteit en de combinatietherapie een gunstige

kosteneffectiviteit (ergens tussen de €13.000 en €24.000 euro per QALY) kent ten opzichte van de referentiewaarde van 50.000 euro per QALY die van toepassing is bij deze ziektelast.

Echter, de commissie vindt dat er meerdere zwaarwegende argumenten zijn waarom deze referentiewaarde in dit geval veel te hoog is, en er daarom geen genoeg genomen zou moeten worden met de huidige prijs van de combinatietherapie. De volgende argumenten vindt de commissie hierbij doorslaggevend:

- De referentiewaarde betreft een maximum die we als maatschappij bereid zijn te betalen als compensatie voor een fabrikant die risico's heeft genomen voor de ontwikkeling van het middel. In dit geval zijn beide middelen al op de markt voor andere indicaties, waarbij er vanuit gegaan mag worden dat een groot deel van de investeringen door de fabrikant reeds zijn terugverdiend.
- De beroepsgroep heeft de beschikking over meerdere andere middelen om het merendeel van deze patiëntengroep (90-95%) te behandelen.
- Het is nog onduidelijk of de behandeling ook leidt tot overlevingswinst in vergelijking met placebo. Ook is niet bekend of deze combinatie betere resultaten laat zien dan de twee andere adjuvante behandelingen die recent beschikbaar zijn gekomen (nivolumab en pembrolizumab), omdat er geen vergelijking gemaakt kon worden.
- Ook is er sprake van een sterk competitief landschap. Naast dat er twee alternatieven beschikbaar zijn, worden er op korte termijn meerdere nieuwe middelen verwacht.

Alle argumenten overwegende komt de commissie tot de conclusie dat zij het weliswaar belangrijk vindt dat de combinatietherapie dabrafenib met trametinib snel beschikbaar komt, maar niet zonder een prijsonderhandeling. Daarbij adviseert de commissie om, in verband met specifieke redenen zoals de onzekerheid over de overlevingswinst, in de onderhandeling mogelijkheden zoals pay-for-performance en pay for proof te overwegen. De beroepsgroep beschikt al over een register (DMTR) waarin alle gegevens zullen worden verzameld. De commissie hoopt op termijn de lange termijn resultaten te mogen zien.