

Zorginstituut Nederland

Zorg

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

T +31 (0)20 797 85 55

Datum

9 augustus 2024

Onze referentie

2024030819

verslag

118

Adviescommissie Pakket

Omschrijving	Adviescommissie Pakket
Vergaderdatum	9 augustus 2024, 10.30 uur
Vergaderplaats	Zorginstituut te Diemen, Vergaderzaal Venus/Kentaurus
Aanwezig	Wija Oortwijn Jan van Busschbach Marcel Verweij Jos Schols Michael Rutgers Stephanie Klein Nagelvoort Carla Hollak Jacqueline Zwaap (ZIN, secretaris) Ilse van Beusekom (ZIN, verslag)
Afwezig	Hans Gelderblom Pieter van Baal Angèl Link (ZIN, plv. secretaris)

1 Opening en mededelingen

De voorzitter opent de vergadering en heet iedereen welkom.

Pieter van Baal en Hans Gelderblom zijn verhinderd. Er zijn geen leden met conflicterende belangen ten aanzien van het geagendeerde geneesmiddel.

De secretaris meldt dat er drie verzoeken tot inspraak zijn ontvangen, namelijk van de patiëntenorganisaties (Stichting Melanoom en Nederlandse Federatie van Kankerpatiëntenorganisaties (NFK) gezamenlijk), de beroepsgroep en de fabrikant. De arts die de beroepsgroep vertegenwoordigt is online aanwezig. Vlak voor de vergadering bleek dat er ook een familielid graag wilde inspreken. Door een misverstand was dat niet goed doorgekomen. In onderling overleg met de patiëntenorganisaties is besloten dat dit familielid inspreekt aansluitend op de inspraak van de patiëntenorganisaties.

2 Verslag van vergadering 117 van 5 juli 2024 (ACP 118-2)

Er zijn geen opmerkingen bij het verslag. Dit wordt ongewijzigd vastgesteld.

3 Stukken ter kennisneming (ACP 118-3)

Met betrekking tot stuk ACP 118-3k GVS-advies semaglutide (Wegovy®) voor de behandeling van obesitas: Er wordt door een lid opgemerkt dat het goed is dat er veel nadruk ligt op de noodzaak van een maatschappelijke discussie.

Er zijn verder geen vragen of opmerkingen naar aanleiding van de stukken ter kennisneming.

4 Pakketadvies sluisgeneesmiddel tebentafusp (Kimmtrak®) voor de behandeling van oogkanker (ACP 118-4)

Een medewerker van het Zorginstituut leidt het onderwerp in aan de hand van een presentatie (bijlage 1).

Een lid heeft de volgende vraag:

- Is de kosteneffectiviteit van de behandeling met nivolumab in combinatie met ipilimumab bekend? ANTWOORD: Dat is niet bekend, maar dat is ook niet de vergelijkende behandeling.

Er zijn geen verdere vragen meer. De voorzitter nodigt de heer Van Elst en mevrouw Evers uit aan tafel (namens de patiëntenorganisaties) en mevrouw Van Schalm (op persoonlijke titel). Zowel de heer Van Elst, mevrouw Evers als mevrouw Van Schalm geven aan geen conflicterende belangen te hebben. De heer Van Elst voert het woord namens de patiëntenorganisaties; de inspreektekst is bijgevoegd als bijlage 2. Het familielid deelt haar ervaring als dochter van een patiënt. Haar inspreektekst is bijgevoegd als bijlage 3.

Een lid heeft de volgende vraag aan de heer Van Elst:

- In het LUMC wordt er gekeken naar wie er wel en wie er niet in aanmerking komt voor de behandeling. Weet u iets meer van dat proces? ANTWOORD: Nee, daar kan de arts straks meer over vertellen. Sommige patiënten kunnen wel langer overleven dan anderen. Er is iemand in de zaal aanwezig die al 36 maanden in behandeling is.

De leden danken de sprekers voor hun bijdragen en hun persoonlijke verhalen. Dit is zeer waardevol voor de commissie.

Mevrouw Kapiteijn wordt uitgenodigd om in te spreken namens de beroepsgroep. Zij geeft aan geen conflicterende belangen te hebben. Haar inspreektekst is bijgevoegd als bijlage 4. De volgende vragen zijn aan haar gesteld:

- In het kader van gepast gebruik wordt er gekeken naar HLA-typering en of de patiënt fit genoeg is voor de start van de behandeling. Is het mogelijk om bijvoorbeeld circulerend tumor DNA te bepalen om te kijken of doorbehandelen zinvol is? ANTWOORD: Hierover is al informatie gepubliceerd in een studie. In die studie worden de circulerend tumor DNA levels meegenomen. Deze bepaling voorspelt het effect van de behandeling beter. Dit wordt nog niet toegepast in de praktijk maar zal het gepast gebruik bevorderen.
- Er is een groep patiënten die lang overleeft. Is het mogelijk dat een subgroep ook geneest, of is de behandeling puur palliatief? ANTWOORD: Bij mensen met een huidmelanoom zijn er mensen die kunnen genezen. Een uveamelanoom is echter echt een andere ziekte. Er lijkt na het stoppen van de behandeling met tebentafusp wel nog een effect te zijn. Maar daar weten we verder nog niets van.
- Kan tebentafusp ook eventueel ingezet worden wanneer er nog geen uitzaaiingen zijn? Bijvoorbeeld bij patiënten met een hoog risico op metastasen? ANTWOORD: Tebentafusp inzetten in de adjuvante setting wordt onderzocht. Het LUMC gaat ook aan dit onderzoek deelnemen.
- Hoe wordt het geneesmiddel aangeleverd? En is er sprake van spillage? ANTWOORD: Daar heeft mevrouw Kapiteijn geen zicht op. Maar als er gevaar

is voor spillage, dan worden er meerdere patiënten per dag behandeld. Er zijn geen verdere vragen meer. De voorzitter dankt Mevrouw Kapiteijn voor haar toelichting.

Zorginstituut Nederland
Zorg

Mevrouw Novak wordt uitgenodigd om in te spreken namens de fabrikant en zij geeft aan geen conflicterende belangen te hebben. De inspreektekst is bijgevoegd als bijlage 5.

Datum
9 augustus 2024

Onze referentie
2024030819

De leden hebben de volgende vragen:

- Uit ethische overwegingen is het *Early Access Program* (EAP) gestart. Waarom is dit programma gestopt? **ANTWOORD:** Nederland was het langst lopende programma. De beoordelingsprocedure heeft lang geduurd. Op een gegeven moment moet er een inschatting gemaakt worden of patiënten ooit deze behandeling gaan krijgen via de reguliere weg. Patiënten die met tebentafusp worden behandeld via EAP, blijven deze behandeling krijgen. Mevrouw Novak geeft aan dat de fabrikant open staat voor financiële arrangementen.
- Het is een mooi innovatief geneesmiddel met belangrijke effecten. Er lopen nieuwe studies naar de toepassing van dit geneesmiddel. Kunt u daar wat meer over vertellen? **ANTWOORD:** Er lopen momenteel twee fase III studies. Een studie met betrekking tot tebentafusp als de adjuvante behandeling van patiënten met uveamelanoom zonder metastasen en een andere studie met betrekking tot tebentafusp als behandeling van huidmelanoom.
- Kunt u meer inzicht geven over de eventuele spillage? **ANTWOORD:** Tijdens de eerste drie behandelingen wordt de dosering opgebouwd tot 68 gram. In een flacon zit 68 gram, de flacons zijn voor de behandeling op maat gemaakt. Alleen bij de eerste twee behandelingen is er sprake van spillage.

Er zijn geen vragen meer voor de fabrikant. De voorzitter dankt Mevrouw Novak voor haar bijdrage.

De voorzitter vat het vertrekpunt van de gedachtevorming samen:

- Het betreft een sluisgeneesmiddel voor de palliatieve behandeling van volwassenen met een niet-resectabel of gemetastaseerd uveamelanoom. Dit is een zeldzame aandoening met een hoge ziektelast van 0,93 (proportional shortfall) en een lage levensverwachting van gemiddeld 1 jaar.
- Het betreft de eerste immunotherapie voor deze indicatie en er is gebrek aan effectieve behandelingen voor deze patiënten.
- De behandeling was in Nederland alleen beperkt beschikbaar (tot 2024) voor patiënten met de geregistreerde indicatie in het early access programma.
- Het geneesmiddel voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk: een behandeling met tebentafusp resulteert in een klinisch relevante overlevingswinst van 4,7 maanden. De ongunstige neveneffecten zijn veelal tijdelijk, doen zich met name voor in de eerste paar maanden van de behandeling en zijn daarom acceptabel.
- Ongeveer 28 tot 46 patiënten per jaar zullen in aanmerking komen voor behandeling met tebentafusp. De totale kosten per patiënt bedragen €385.361, gebaseerd op een gemiddelde behandelduur van 31 weken. De totale kosten van behandeling met tebentafusp komen uit tussen de €10,6 miljoen en €17,7 miljoen in het derde jaar.
- Behandeling met nivolumab in combinatie met ipilimumab was vóór het beschikbaar komen van tebentafusp een behandeling die in Nederland werd ingezet. De vergelijking hiermee maakt de beoordeling van stand van de wetenschap en praktijk volledig, maar anno 2024 wordt deze combinatiebehandeling niet meer gezien als effectief waarbij deze ook niet behoort tot verzekerde zorg. Het uitgangspunt voor de

kosteneffectiviteitsanalyse moet dan ook zijn: de vergelijking met 'behandeling naar keuze van de behandelend arts'.

- Het Zorginstituut komt uit op een ICER van €474.822 per gewonnen QALY ten opzichte van 'behandeling naar keuze van de behandelend arts'. Uitgaande van de ziektelast bedraagt de maximale referentiewaarde 80.000 euro. De vraagprijs moet met ongeveer 80% dalen om onder de maximale referentiewaarde van €80.000 uit te komen.
- Er is geen kosteneffectiviteit van de vergelijkende behandeling bekend.
- Op de Horizonscan staan geen andere geneesmiddelen voor de voorliggende indicatie. Er loopt wel een aantal studies naar eventuele indicatie uitbreidingen voor tebentafusp onder andere bij melanoompatiënten wat een potentieel grote patiëntenpopulatie betreft.
- De fabrikant staat welwillend tegenover prijsonderhandelingen.

Zorginstituut Nederland
Zorg

Datum
9 augustus 2024

Onze referentie
2024030819

De voorzitter opent de gedachtevorming.

De commissie dankt de sprekers voor hun bijdragen en in het bijzonder de patiëntvertegenwoordigers. Deze inspraken hebben de commissie geholpen bij haar gedachtevorming. De commissie gunt iedere patiënt het betreffende geneesmiddel, maar adviseert vanuit het maatschappelijk perspectief, waarbij rechtvaardige verdeling van de beschikbare middelen centraal staat.

Tijdens de gedachtenvorming in de commissie zijn, naast bovenstaande punten, de volgende aspecten meegewogen:

- Tebentafusp is een effectief, levensverlengend geneesmiddel. Het geneesmiddel is echter niet kosteneffectief. De verhouding van kosten en effecten wordt vaak gezien als een puur economische zaak, maar dat is het niet. Het staat ten dienste van de oordeelsvorming over rechtvaardige verdeling van schaarse middelen in de zorg.
- Er wordt een zeer hoge prijs gevraagd voor het geneesmiddel. Voor dit bedrag kan bij andere patiënten veel meer gezondheidswinst behaald worden, en dat is gezondheidswinst die de commissie ook moeten behartigen.
- De commissie vindt het een lastig vraagstuk en er is discussie over het wegen van argumenten. Er zijn geen andere effectieve behandelingen, dit is een reden om mild te zijn. Daar staat tegenover dat het een behandeling is aan het eind van het leven. Daarom kan je ook kritischer zijn over prijs en effecten. Het is echter bekend dat de laatste jaren juist worden gewaardeerd.
- De vraag rijst of het ethisch is om een behandeling te starten die niet wordt vergoed. Dit is niet alleen compassie van de fabrikant. Er zit ook een belang bij om product neer te zetten en draagvlak voor gebruik ervan op te bouwen.
- Het geneesmiddel wordt gezien als een bijzondere innovatie. De patiënten worden in het expertisecentrum (LUMC) behandeld aan de hand van een protocol en dat geeft de commissie vertrouwen. Er zijn aanwijzingen dat door middel van circulerend tumor DNA-analyses het effect van de behandeling beter voorspeld kan worden. De commissie zou graag zien dat een betrouwbare voorspeller, zoals bijvoorbeeld dit ctDNA, wordt toegevoegd aan het gepast gebruik protocol zodat het middel meer passend kan worden ingezet.
- Er wordt gesproken over welke prijs maatschappelijk aanvaardbaar is voor dit geneesmiddel. De commissie houdt vast aan haar huidige systematiek, waarbij referentiewaarden op basis van de ziektelast het uitgangspunt zijn

voor de bepaling of een nieuwe behandeling kosteneffectief is ten opzichte van de huidige behandeling.

- Met het oog op mogelijke indicatie-uitbreidingen in 2028 zou een tijdelijk prijsarrangement afgesproken kunnen worden. Hierbij zou tijdelijk een iets hogere prijs of een macrokostenplafond kunnen worden overwogen. Mocht er sprake zijn van een indicatie-uitbreiding, waarbij fors meer patiënten het geneesmiddel gaan gebruiken, dan kunnen er nieuwe afspraken worden gemaakt omdat een lagere prijs dan gerechtvaardigd is.
- De commissie vindt het belangrijk dat er snel wordt gestart met de onderhandelingen over de prijs, zodat dit middel snel ter beschikking komt.

Zorginstituut Nederland
Zorg

Datum
9 augustus 2024

Onze referentie
2024030819

Samenvattend komt de commissie tot het advies om tebentafusp voor de genoemde indicatie niet op te nemen in de basisverzekering tenzij er een forse prijsreductie wordt onderhandeld van ongeveer 80%. De commissie houdt vast aan haar systematiek waarbij referentiewaarden op basis van de ziektelast het uitgangspunt zijn voor de bepaling of een nieuwe behandeling kosteneffectief is ten opzichte van de huidige behandeling. Met het oog op mogelijke indicatie-uitbreidingen in 2028 en in het kader van cyclisch pakketbeheer zou een tijdelijk prijsarrangement afgesproken kunnen worden.

De commissie wil wel benadrukken dat het een bijzondere innovatie is en hoopt dat partijen snel tot overeenstemming komen, zodat dit middel snel ter beschikking komt. Dit is een gezamenlijke verantwoordelijkheid van alle betrokken partijen. Als laatste wil de commissie de beroepsgroep aansporen om het gepast gebruik protocol aan te scherpen en te verduidelijken in het belang van de patiënt en de maatschappij.

De voorzitter sluit dit agendapunt af.

5 Rondvraag

Er zijn geen vragen. De voorzitter bedankt alle aanwezigen en de sprekers. De voorzitter sluit de vergadering.



Tebentafusp (Kimmtrak®) voor uveamelanoom

Sluisgeneesmiddel

Marijke de Vries (Secretaris WAR-CG)

Te bespreken indicatie

Tebentafusp is geïndiceerd voor de behandeling van humaan leukocytenantigeen (HLA)-A*02:01 positieve volwassen patiënten met een niet-resectabel of gemetastaseerd uveamelanoom

Claim registratiehouder:

"Op basis van aangetoond overlevingsvoordeel ten opzichte van de huidige behandeling in Nederland, heeft tebentafusp een therapeutische meerwaarde."

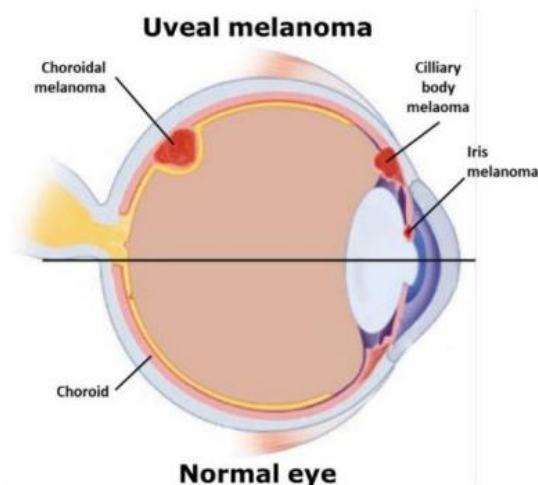
Daarnaast: expliciete meerwaarde claim ten opzichte van ipilimumab+nivolumab

Samenvatting van de uitkomsten van het dossier van tebentafusp voor (HLA)-A*02:01-positieve mUM

mUM populatie	Vergelijkende behandeling	Claim	
Humaan leukocytenantigeen (HLA)-A*02:01-positieve volwassen patiënten met een niet-resectabel of gemetastaseerd uveamelanoom	Ipilimumab + nivolumab	Meerwaarde op basis van risicoverlaging van 49% op overlijden	

Uveamelanoom

- Ontstaan van tumor
 - in de pigment cellen (melanocyten) van het oog
 - meestal in laag achter oogwit, het uvea
- Uveamelanoom ≠ melanoom
 - Melanoom ontstaat op de huid
 - Andere genetische afwijkingen
- Ernst
 - Primaire diagnose:
 - 10-jaarsoverleving 75%
 - **Niet-resectabel of gemetastaseerd (uitgezaaid):**
 - 2-jaarsoverleving 8%, mediane overleving 13 maanden



Tebentafusb (Kimmtrak®)

- Intraveneuze toediening
 - dag 1: 20 microgram
 - dag 8: 30 microgram
 - dag 15 en daarna eenmaal per week: 68 microgram

De behandeling met tebentafusb moet worden voortgezet zolang de patiënt er klinisch voordeel van heeft en er geen onaanvaardbare toxiciteiten optreden.

- Enkel voor patiënten met een bepaalde mutatie (HLA-A*02:01), want aangrijpingspunt van tebentafusb → diagnostiek
- Activeert immuunsysteem patiënt middels T-cellen → aanvallen tumorcellen

Huidige behandeling uveamelanoom

- Primaire tumor
 - Lokale behandeling: radio-, thermo- of fototherapie en chirurgische resectie
- **Niet resecteerbaar of uitgezaaid**
 - Geen richtlijn = geen standaard behandeling
 - April 2021 – december 2023: Early Access Programma (EAP) met **tebentafusp** (indien HLA-A*02:01-positief)
 - Vóór de EAP: combinatiebehandeling met **nivolumab icm ipilimumab** (*onderschreven door beroepsgroep*)
 - Anno 2024: ... geen standaard of gebruikelijke behandeling? → behandeling naar **keuze van de behandelende arts** passender, nivolumab icm ipilimumab zal mogelijk nog sporadisch worden ingezet.. (*Nav consultatie onderschreven door beroepsgroep [cieBOM advies], zorgverzekeraars*)

Pivotal RCT tebentafusb vs. keuze behandelend arts

- Multicentre internationale studie
- Keuze behandelend arts:
 - Monotherapie van immunotherapie (pembrolizumab 81,8%, ipilimumab 12,7%) of chemotherapie (dacarbazine 5,6%)
 - *Combi nivolumab + ipilimumab geen onderdeel*
- OS data uit eerste interim analyse (na 14 maanden): 60% maturiteit
- OS data na 3 jaar follow-up (43,3 maanden) → *deze data gebruikt in SWP beoordeling*
- **Kwaliteit van bewijs: REDELIJK**

Enkelarmige Fase 2 studie nivolumab + ipilimumab

- Gezien meerwaarde claim tov nivo+ipi + vraagstuk gebruikelijke behandeling, ook deze vergelijking meegenomen
- Indirecte vergelijking met tebentafusb van interim analyse middels een gewogen analyse
- **Kwaliteit van bewijs: ZEER LAAG**

Gunstige effecten

- Tebentafusp vs behandeling naar keuze van behandelende arts (
 - Open-label, fase 3 RCT (n=378) OS: **follow-up 43,3 maanden**
- Tebentafusp vs nivolumab+ipilimumab
 - Indirecte vergelijking van tebentafusp-arm van RCT (n=252) **follow-up 43,3 maanden** en enkelarmige fase 2 studie nivolumab+ipilimumab (n=52), **follow-up 35 maanden**

Cruciale uitkomst	Effect			GRADE-score
	Absoluut	Relatief	Klinische relevantiegrens	
RCT Tebentafusp vs behandeling naar keuze van arts (3-jaars data)				
Algehele overleving (mediaan)	+4,7 maanden (21,6 vs 16,9)	HR 0,68 (95% BI: 0,54 tot 0,87; p<0,001)	+16 weken en HR<0,7	redelijk
Kwaliteit van leven	Niet gerapporteerd			
Indirecte vergelijking Tebentafusp (3 jaars data) vs nivolumab+ipilimumab				
Algehele overleving (mediaan)	+9,0 maanden (21,6 vs 12,6)	HR 0,52 (95% BI: 0,35 tot 0,78)	+16 weken en HR<0,7	zeer laag
Kwaliteit van leven	Niet gerapporteerd			

Ongunstige effecten

Cruciale uitkomst	Effect			GRADE-score
	Absoluut	Relatief	Klinische relevantiegrens	
RCT Tebentafusp vs behandeling naar keuze van arts				
Interventie-gerelateerde graad 3-5 ongunstige effecten	+29,3% (47,3% vs 18,0%)	RR 2,62 (95% BI: 1,72 tot 3,99; p<0,001)	RR<0,75 of RR>1,25	redelijk
Stakers ten gevolge van ongunstige effecten	-3,0% (2,0% vs 5,0%)	RR 0,40 (95% BI: 0,12 tot 1,28; p=0,12)	RR<0,75 of RR>1,25	zeer laag
Indirecte vergelijking Tebentafusp vs nivolumab+ipilimumab				
Interventie-gerelateerde graad 3-5 ongunstige effecten	-10,4% (47,3% vs 57,7%)	RR 0,82 (95% BI: 0,62 tot 1,07; p=0,14)	RR<0,75 of RR>1,25	zeer laag
Stakers ten gevolge van ongunstige effecten	-21,1% (2,0% vs 23,1%)	RR 0,09 (95% BI: 0,03 tot 0,24; p<0,001)	RR<0,75 of RR>1,25	laag

Stand van Wetenschap en Praktijk

Alles tezamen genomen is er voldoende vertrouwen dat tebentafusp resulteert in een klinisch relevante verbeterde overleving en een acceptabel toxiciteitsprofiel ten opzichte van behandeling naar keuze van de arts. Ook lijkt het, ondanks de onzekerheden, ten opzichte van nivolumab in combinatie met ipilimumab mogelijk een verbeterde overleving met een minder toxisch bijwerkingenprofiel te tonen.

Tebentafusp voldoet aan stand van wetenschap en praktijk

- Klinisch relevant verbeterde overleving
- Toxischer dan behandeling naar keuze van de behandelende arts
 - Toch acceptabel want:
 - bijwerkingen met name in de eerste 3 cycli tebentafusp (cytokine release syndrome)
 - minder stakers als gevolg van ongunstige effecten
- Minder toxisch dan nivolumab+ipilimumab
- Geen gegevens over kwaliteit van leven

Volume en verwachte kosten op basis van de vraagprijs van tebentafusp (Kimmtrak®)

tebentafusp	3^e jaar na opname in verzekerde pakket
Totaal aantal patiënten die in aanmerking komen	28 – 46 patiënten
Prijs standaardtherapie	n.v.t.
Vraagprijs tebentafusp (flacon 200µg/0,5mL)	€ 12.431
Kosten per patiënt per behandeling	€ 385.361
Macrokostenbeslag (uitgaven aan tebentafusp)*	€10,6 miljoen - €17,7 miljoen

*in deze situatie macrokostenbeslag gelijk aan de budgetimpact

Kosteneffectiviteit

Op basis van analyse registratiehouder: Bij een referentiewaarde van €80.000 per gewonnen QALY is de kans dat tebentafusp kosteneffectief is 0%.

– **MAAR:** Het Zorginstituut, waarbij ondersteund door de adviezen van de WAR, acht de benadering van de registratiehouder te optimistisch op basis van:

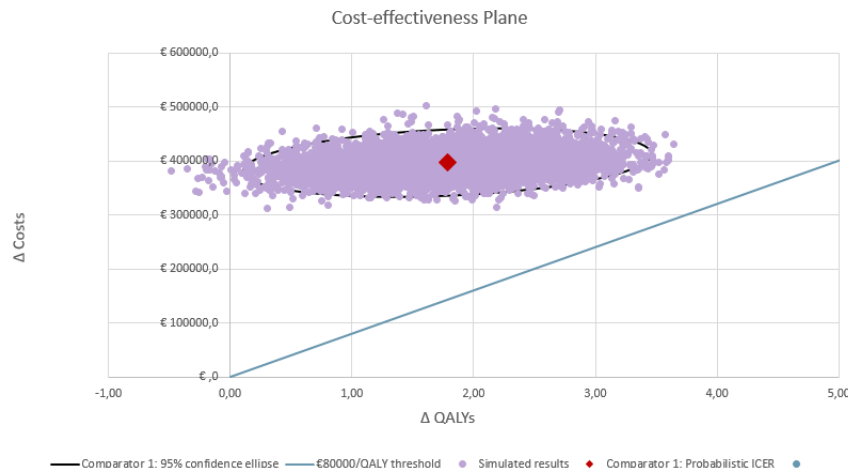
- De gekozen modelbenadering
- De gekozen datacut (interim analyse)
- De gekozen distributie voor extrapolatie van de algehele overleving (OS) van tebentafusp

→ Op basis van enkel deze analyse, geen voldoende FE model

Het Zorginstituut heeft daarom ook een andere analyse gepresenteerd:

- Datacut oktober 2023 als uitgangspunt
- Standaard parametrisch model
- Extrapolatie op basis van een loglogistische functie

→ Op basis hiervan wel voldoende FE model



Nivolumap+ipilimumab is niet de gebruikelijke behandeling + meerwaarde is slechts onderbouw met zeer onzekere data (zeer lage kwaliteit van bewijs),
→ Keuze behandeld arts is meer passend in deze situatie en zou het uitgangspunt van het FE moeten zijn (onderschreven door cieBOM, WAR)

Kosteneffectiviteit tebentafusb vs keuze behandelend arts

	Analyse registratiehouder	Analyse Zorginstituut
Ziektelast	0,93	0,93
Referentiewaarde per QALY	€ 80.000	
Deterministische ICER per QALY	€ 220.939	€ 474.822
Winst in QALYs	1,79	0,91
Incrementele kosten	€ 395.859	€ 431.196
Gewenste prijskorting	60%	80%

Conclusie wetenschappelijke weging

- Tebentafusp voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk bij humaan leukocytenantigeen (HLA)-A*02:01-positieve volwassen patiënten met een niet-resectabel of gemetastaseerd uveamelanoom
- Meerkosten in derde jaar van BIA tussen de €10,6 miljoen en €17,7 miljoen in het derde jaar
- Tebentafusp is niet kosteneffect bij een referentiewaarde van € 80.000 per QALY
 - Huidige basecase registratiehouder is te optimistisch
 - Het Zorginstituut komt op basis van haar analyse op een ICER van €474.822 per QALY
 - prijzreductie van 80% bij referentiewaarde €80.000

Overige overwegingen

- Eerste geneesmiddel voor uveamelanoom
- Geen andere effectieve behandelopties
- EAP tebentafusp verlopen
- Studies van tebentafusb bij melanoom (groot indicatiegebied) lopen ([ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov))



ACP inspraak tebentafusp, 9 augustus

Dank aan het ZINL dat wij de gelegenheid hebben hier in te spreken. Mijn naam is Koen van Elst, voorzitter van Stichting Melanoom, een organisatie die, zoals vastgelegd is in de statuten, opkomt voor de belangen van patiënten met huidmelanoom en oogmelanoom.

Het belang van het onderwerp van vandaag, de pakkettoelating van tebentafusp voor oogmelanoom wordt onderstreept door het feit dat een aantal van onze leden met oogmelanoom hier in de zaal of online aanwezig zijn. Hun verhalen heeft u in de stukken kunnen lezen.

Eerst iets over de ziekte en de prognose

Patiënten met oogmelanoom lijden aan een zeldzame vorm van kanker, er zijn ongeveer 200 nieuwe patiënten per jaar in Nederland. Wanneer patiënten geconfronteerd worden met uitgezaaide ziekte neemt de overlevingskans aanzienlijk af, met een gemiddelde overleving van maximaal 1 jaar, ongeacht de behandeling. Behandelingen die bij huid melanoom werken, hebben beperkt tot geen effect in oogmelanoom patiënten. Levergerichte therapieën zoals leverperfusie of chirurgie zijn minder effectief of niet toepasbaar wanneer de ziekte gemetastaseerd of inoperabel is. Tebentafusp blijft dus de enige door de EMA goedgekeurde immunotherapie-optie.

Voor de Tebentafusp immunotherapie is de aanwezigheid van een biomarker vereist en het LUMC, het expertise centrum dat het overgrote deel van de patienten behandelt, kijkt zorgvuldig wie baat kan hebben bij deze therapie. Uit de ervaring opgedaan in het early access programma blijkt dat dat 25-30 patiënten per jaar zijn.

Meerwaarde van tebentafusp

Ondanks de zeldzaamheid van deze vorm van kanker is er een gerandomiseerde klinische trial (RCT) uitgevoerd waarbij gerandomiseerd werd tegen de beste keuze van de onderzoeker. En er zijn overlevingsdata. De onzekerheid over de effectiviteit van de behandeling, waar het in de ACP zo vaak over gaat, is hierdoor tot een minimum beperkt.

De mediane overlevingswinst is 4,7 maanden, dit betekent een toename van met 33% als je uitgaat van een gemiddelde overleving in de oude situatie van één jaar. Statistiek zegt echter niet alles en in de zaal zitten mensen die in het early access protocol behandeld zijn, waardoor ze al meer dan drie jaar aan hun leven hebben kunnen toevoegen.

Graad 3-5 bijwerkingen die bij 18% van de patiënten voorkomen, met name jeuk, treden vooral op in de eerste drie maanden. Het feit dat slechts 2% de behandeling staakt laat zien dat de impact gering is. en ook de ervaring van het early access programma leert dat bijwerkingen goed verdragen worden.

In tegenstelling tot wat ZINL in de samenvatting beweert, zijn er wel degelijk QOL data: het EMA-rapport laat geen verslechtering van de QOL zien en er is geen verschil in QOL tussen behandelarm

en controlearm.

Situatie voor patiënten

Tebentafusp kreeg een handelsvergunning in april 2022. Het is ook geadresseerd aan patiënten met een zeldzame tumor die gemiddeld nog een jaar te leven hebben - er is dus sprake van een unmet need - en waarvoor geen werkzame behandeling beschikbaar is. Er is dus sprake van een rug-tergen-de muur situatie.

Tebentafusp, verstrekt initieel via het EAP, heeft het leven verlengd van mensen met uitgezaaid oogmelanoom, ook hier zijn mensen in de zaal die 3 jaar na de start met tebentafusp dankbaar zijn dat zij de kans hebben gehad om mee toe doen en die hopelijk nog een veel langere termijn mogen leven.

Door het stoppen van het early acces programma staan de patiënten opnieuw met de 'rug-tegen-de-muur'. Er is een levensverlengende therapie, maar die kunnen Nederlanders niet krijgen. Patiënten zijn wanhopig en er zijn ons gevallen bekend van patiënten die huis en haard verkopen om een behandeling in het buitenland te kunnen betalen of naar het buitenland verhuizen.

Wij vinden het onbestaanbaar dat Nederlandse patiënten genoodzaakt zijn hun toevlucht te zoeken in het buitenland voor een behandeling die hen aantoonbare gezondheidswinst/overleving oplevert. Dit toont een ernstige tekortkoming in ons zorgsysteem en legt een zware emotionele en financiële last op patiënten en hun families. De Nederlandse zorg moet beter kunnen dan dit.

Wij realiseren ons ook dat het om een kostbaar middel gaat, maar hoe kostbaar is het leven van de mensen die hier in de zaal zitten? Wij vragen ZINL daarom dit dossier met spoed door te sturen naar VWS en we roepen partijen, vooral ook de fabrikant hier in de zaal aanwezig, op om haast te maken met de prijsonderhandelingen zodat patiënten niet nog langer onnodig moeten wachten.

Slotconclusies

Tebentafusp is de eerste en enige geregistreerde immunotherapie voor gemetastaseerd or inoperabel oogmelanoom met bewezen overlevingswinst en behoud van de kwaliteit van leven.

We vragen alle partijen het overlevingsvoordeel, de zeldzaamheid van deze kanker en het gebrek aan effectieve behandelingen voor patiënten met uitgezaaid uveal melanoom in hun overwegingen mee te nemen.

De verlenging van iemands leven is van onschatbare waarde voor zijn familie: we spraken met een naaste die dankbaar is dat haar man langer heeft kunnen leven. In die extra tijd kon hij belangrijke zaken regelen voor zijn vrouw en kinderen, uitstapjes maken en zijn dochter naar haar eerste schooldag brengen. Mensen in de zaal vestigen nu hun laatste hoop op toegang tot Tebentafusp – toegang die geen dag langer kan wachten.



Koen van Elst

Geachte leden van de adviescommissie, dames en heren,

Dank u wel voor de gelegenheid dat ik hier vandaag mag spreken. Zoals velen van u weten, kan een diagnose van kanker, in wat voor vorm dan ook verwoestend zijn, niet alleen voor de persoon zelf maar ook voor hun dierbaren en hun familie.

Op zaterdag 1 mei kwam mijn moeder erachter tijdens het uitlaten van de honden dat er iets niet goed was aan haar linkeroog. Na een bezoekje aan de huisarts gingen allerlei alarmbellen af en begon de hele medische molen. Na diverse onderzoeken, echo's en scans bleek dat de tumor te groot was en het oog geheel verwijderd moest worden. Vreselijk, maar ook wel een geruststelling zou je denken, want de tumor was helemaal weg. Zou ze dan de dans ontspringen, vraag je jezelf dan af?

Echter, een klein jaar later op 28 juni 2023 was een van de zwartste dagen uit ons leven. Er waren namelijk uitzaaiingen gevonden. Hoe erg je het ook probeert voor jezelf om er toch een positieve draai aan te geven, het lukt je niet. Na nog meer scans en extra controles kregen wij of mijn moeder in dit geval, hoe hard het ook klinkt, ineens een doodvonnis in haar schoenen geschoven. Een houdbaarheidsdatum voor het leven. Het leven wat iedereen zo lang mogelijk wil uitspelen. De gemiddelde tijd die mijn moeder zou hebben die gebaseerd is op cijfers, zou tussen de 2 a 3 jaar zijn na het constateren van de uitzaaiingen.

Dat zou op de dag van vandaag betekenen dat mijn moeder al op de helft zit. Mijn moeder heeft vorig jaar 2 leverperfusies ondergaan in de hoop dat de tumoren slinken en er zoveel mogelijk extra tijd uit te halen voor haar. Helaas was mijn moeder niet uitgeloot voor de studievorm waarbij de leverperfusie gegeven wordt met immunotherapie. Maar alles wat wij kunnen aangrijpen, dat willen wij aanpakken! Hoe bizar is het dan ook dat er een bewezen medicijn is genaamd Tebentafusp maar dat dat voor deze mensen, die nog vol levenslust zitten, wordt ontnomen.

Ikzelf ben al ruim 2 jaar met mijn man bezig om onze kindwens te laten vervullen en ben met diabetes type 1 mij vol bewust hoezeer wij bepaalde medici nodig hebben in het leven. Nu kan ik vandaag met trots zeggen, hoe pril het ook is, dat ik 5 weken zwanger ben. Als er een donkere wolk boven het leven van je moeder hangt voel je toch een soort tijdsdruk om haar die ene wens nog te geven... oma worden!

Ik hoop van harte dat u allemaal gezegend bent met kinderen of kleinkinderen, en ik hoop dat bij mij alles goed gaat en dit kleine wondertje over 8 maanden gezond op deze wereld mag komen. Maar hoe zou u het vinden als u dit doodvonnis kreeg en er blijkbaar een medicijn is wat een bewezen positief effect heeft op mensen met uitgezaaide oogmelanoomkanker en hierdoor dus langer kunnen blijven leven wordt ontnomen? Hoe graag zou u nog van uw kinderen en kleinkinderen willen blijven genieten?

Ik hoop net zoveel, als mijn fantastische moeder straks van mijn kindje mag genieten. En door dit medicijn te vergoeden, haar deze extra tijd gegund wordt.

Door deze extra tijd kunnen er ook weer nieuwe studies plaatsvinden wat wellicht allerlei nieuwe perspectieven geeft voor deze ziekte. Niet alleen voor mijn moeder, maar iedereen die dit noodlot treft.

Dank voor uw tijd!

Bijdrage dr HW Kapiteijn, ACP vergadering 5/8 over tebentafusp bij HLA-A2 positief gemetastaseerd oogmelanoom.

Gemetastaseerd oogmelanoom is een ziekte met een slechte prognose, gemiddeld is het merendeel van de patiënten na een jaar overleden. Er zijn geen standaard systemische behandelingen beschikbaar. Tebentafusp heeft in een fase 3 studie laten zien dat het de overleving verbetert in HLA-A201 positieve patiënten met gemetastaseerd oogmelanoom, ook in een update van de studie (Nathan et al, NEJM 2021, en Hassel et al NEJM 2023). Hiermee voldoet het aan de PASKWIL-criteria en derhalve is het ook goedgekeurd door de commissie BOM van de NVMO.

In de afgelopen 2.5 jaar heeft het expanded access programma gelopen voor tebentafusp in het LUMC (dat het nationale referentiecentrum is voor oogmelanoom). Dit programma is per 1 januari 2024 gestopt, patiënten die nog op medicatie zaten konden doorgaan; nieuwe patiënten konden niet meer starten. Vanuit het expanded access programma weten we dat we ongeveer 25 patiënten per jaar hebben behandeld. Derhalve is de schatting dat het aantal patiënten per jaar maximaal 30 zal zijn: patiënten moeten HLA-A201 positief zijn, nog fit zijn en de labwaarden moeten acceptabel zijn (met name die van de leverfuncties) voor start behandeling. De toxiciteit kan ernstig zijn maar wordt eigenlijk alleen tijdens de eerste 3 kuren (waarbij patiënten een nacht blijven ter observatie; tijdens deze kuren wordt de dosering opgebouwd, na de 3^e kuur blijft de dosering hetzelfde) gezien en patiënten komen er altijd wel doorheen, eventueel met extra vulling en middelen zoals paracetamol, anti-histaminica en prednisolon voor het cytokine-release syndroom. Vanaf de 4^e kuur (die poliklinisch plaatsvindt), zijn de bijwerkingen beperkt dan wel weg. De toxiciteit van ipilimumab/nivolumab treedt vaker op en kan tot ernstige ziektebeelden leiden die niet reversibel zijn. Ook kunnen de bijwerkingen van ipilimumab/nivolumab levenslang blijven, zoals uitval van de schildklier en bijnieren waarvoor levenslang suppletie nodig is. Dit is bij tebentafusp niet het geval, de bijwerkingen kunnen kort en ernstig zijn, maar ze zijn reversibel.

HLA-typering vindt plaats met behulp van een bloedtest en is een standaardtest die voor meerdere indicaties wordt gebruikt. Het effect van tebentafusp wordt beoordeeld op basis van RECIST-beoordeling van scans. Uit het artikel van Hassel et al (NEJM, de 3-jaars OS data) blijkt dat ctDNA analyses het effect beter lijken te voorspellen. Bijvoorbeeld patiënten met progressieve ziekte op de CT-scan, maar een aanhoudende daling van het ctDNA, bleken een significant langere overleving te hebben dan patiënten die geen daling hadden van het ctDNA. Het bepalen van het ctDNA bij deze behandeling is echter nog geen standaard-procedure in de praktijk.

Tenslotte wil ik benadrukken dat tebentafusp de eerste systemische behandeling is met OS-winst bij HLA-A201 positieve patiënten met gemetastaseerd oogmelanoom. Voor deze zeldzame tumorsoort is het moeilijk om fase 3 studies te doen en de studie zoals gepubliceerd in de New England of Medicine (tweemaal) is een goed bewijs voor de meerwaarde van deze behandeling. De behandeling wordt goed verdragen, behoudens de eerste 3 kuren waarbij het cytokine-release syndroom kan optreden, en leidt tot OS-winst. Bij het huidmelanoom zijn er meerdere behandelopties (en bij bijvoorbeeld mammacarcinoom nog meer), die zijn er niet bij het gemetastaseerd oogmelanoom. Het zou voor de patiënten fijn zijn als deze behandeling binnenkort in Nederland weer gegeven kan worden (na het sluiten van het expanded access programma).

Dr HW Kapiteijn

Tebentafusp

Tebentafusp is een cruciaal geneesmiddel voor gemetastaseerd uveamelanoom, een zeldzame vorm van kanker met een beperkte levensverwachting van minder dan 12 maanden, waarvoor geen effectieve behandeling beschikbaar is. Tebentafusp is erkend als doorbraakgeneesmiddel en het enige geneesmiddel met een bewezen overlevingsvoordeel voor deze patiënten. Dit blijkt uit de toekenning van de Galeniusprijs voor belangrijke medische innovatie in Frankrijk en Duitsland, door opname als standaardbehandeling in internationale richtlijnen en door de CieBOM die bevestigt dat tebentafusp voldoet aan de PASKWIL-2023 criteria.

Tebentafusp werd goedgekeurd op basis van de uitkomsten van een fase 3 gerandomiseerde, actief vergelijkende studie met overleving als primair eindpunt; de gouden standaard voor onderzoek in oncologische indicaties. De studie toonde een substantiële risico reductie op overlijden van 49% ofwel een hazard ratio van 0,51 op basis van de primaire analyse. Dit is niet de 0,68 die wordt genoemd in tabel 2 van de ACP materialen, wat de post-hoc analyse is na 3 jaar, welke wordt vertroebeld door 24 patiënten in de controle-arm die tebentafusp ontvingen na de primaire analyse. Tebentafusp wordt tevens goed verdragen: slechts 2% van de patiënten stopte met de behandeling als gevolg van behandeling-gerelateerde bijwerkingen.

Immunocore verstrekke tebentafusp kosteloos aan Nederlandse patiënten als onderdeel van het wereldwijde Early Access Programma (EAP). Voorafgaand hieraan werden Nederlandse patiënten voornamelijk behandeld met ipilimumab in combinatie met nivolumab, zoals erkend in de ACP materialen en de getuigenissen van patiënten. Immunocore verzoekt de ACP derhalve om uit te gaan van de kosteneffectiviteit van tebentafusp ten opzichte van deze combinatie, zoals door de registratiehouder aangeleverd en om deze combinatiebehandeling tevens op te nemen in de Budget Impact Analyse om de werkelijke substitutie weer te geven die zal plaatsvinden na overeenstemming om tebentafusp op te nemen in het basispakket.

Fundamenteel onderzoek, ontwikkeling en commercialisering van tebentafusp is gedurende meer dan 20 jaar exclusief en onafhankelijk uitgevoerd door Immunocore. De investering van Immunocore in tebentafusp is de grootste investering voor gevorderd uveamelanoom en werd ondersteund door 3 klinische studies waarbij meer dan 500 patiënten betrokken waren. Omdat tebentafusp een belangrijke verbetering van de overleving biedt, heeft Immunocore uit ethische overweging het geneesmiddel 2,5 jaar kosteloos beschikbaar gesteld in Nederland. Tot op heden heeft Immunocore meer dan 1.350 flacons kosteloos verstrekt aan Nederlandse patiënten en blijft dat doen aan patiënten die baat blijven hebben bij de behandeling. Het EAP levert real-world data die het aantal van 20-30 patiënten ondersteunt die jaarlijks in aanmerking komen voor tebentafusp behandeling.

Immunocore erkent dat tebentafusp niet kosteneffectief is tegen de lijstprijs en is bereid tot een vertrouwelijk financieel arrangement om de macrokosten voor de Nederlandse gezondheidszorg te beperken. Immunocore staat achter de aangeleverde kosten-effectiviteit analyse, met ipilimumab-nivolumab als vergelijkende behandeling, wat optimaal aansluit bij de Nederlandse praktijk en waarbij geen tebentafusp behandeling bij patiënten in de controlegroep is betrokken. Verder dient gerealiseerd te worden dat gevorderd uveamelanoom een zeer zeldzame aandoening is; bij 30 patiënten en de genoemde korting van 80% resulteert dit in een jaarlijkse omzet van minder dan 2,5 miljoen euro, wat de introductie van een dergelijke exceptionele behandeling niet ondersteunt.