

## Vergaderstuk Adviescommissie Pakket

**Zorginstituut Nederland**  
Zorg  
Geneesmiddelen  
Willem Dudokhof 1  
1112 ZA Diemen  
Postbus 320  
1110 AH Diemen  
www.zorginstituutnederland.nl  
info@zinl.nl

Datum 9 augustus 2024  
Betreft Beoordeling sluisgeneesmiddel tebentafusp (Kimmtrak)

Contactpersoon Marijke de Vries ([MdeVries@zinl.nl](mailto:MdeVries@zinl.nl)), secretaris WAR-CG

**Onze referentie**  
ACP 118-4

Onderwerp Tebentafusp (Kimmtrak®) als monotherapie voor de behandeling van humaan leukocytenantigeen (HLA)-A\*02:01-positieve volwassen patiënten met een niet-resectabel of gemetastaseerd uveamelanoom.

Type interventie Geneesmiddel

Besprekings historie en doel van huidige bespreking

- Eerste bespreking WAR-CG conceptrapporten (FT en BIA 1<sup>e</sup> bespreking) op 9 oktober 2023
- Tweede bespreking WAR-CG conceptrapporten (FT en BIA 2<sup>de</sup> bespreking, FE 1<sup>e</sup> bespreking) op 22 januari 2024
- Derde bespreking WAR-CG conceptrapport (FE 2<sup>de</sup> bespreking) op 10 juni 2024
- Eerste bespreking ACP op 9 augustus 2024: maatschappelijke weging

Standpunt/advies in het kader van Specialistische geneesmiddelen

Aanleiding Verzoek van Ministerie van VWS

Concept standpunt/advies

### **Achtergrond**

#### Indicatie waarvoor vergoeding wordt aangevraagd

Tebentafusp (Kimmtrak®) is geregistreerd voor 'humaan leukocytenantigeen (HLA)-A\*02:01 positieve volwassen patiënten met een niet-resectabel of gemetastaseerd uveamelanoom'.

Tebentafusp heeft van EMA een weesgeneesmiddelen status verkregen in 2021 en markttoelating in 2022. De behandeling is in Nederland op dit moment alleen nog beperkt beschikbaar voor patiënten met de geregistreerde indicatie via een early access programma (EAP). Dit programma is eind 2023 afgesloten. Nieuwe

patiënten kunnen vanaf 2024 geen gebruik maken van tebentafusp, omdat er op dit moment geen vergoeding is.

**Zorginstituut Nederland**  
Zorg  
Geneesmiddelen

#### Korte beschrijving ziektebeeld

Uveamelanoom is een kwaadaardige tumor in het oog en is de meest frequent voorkomende primaire vorm van kanker in het oog bij volwassenen. De afwijking begint bijna altijd in de laag achter het oogwit: de uvea. Een uveamelanoom groeit meestal langzaam. Klachten ontstaan vaak pas na maanden tot jaren. Hoewel uveamelanoom net als melanoom ontstaat in cellen die pigment aanmaken, ook wel melanocyten genoemd, zijn er belangrijke verschillen tussen de twee tumoren. Melanoom ontstaat op de huid terwijl uveamelanoom zich in het oog ontwikkelt. Ook verschillen de twee soorten tumoren in de genetische afwijkingen die tot ontwikkeling van de tumor leidt.

**Onze referentie**  
AC

#### Symptomen en ernst

Symptomen die voorkomen bij uveamelanoom zijn wazig zien, vlekken, sliertjes en/of lichtflitsen zien, gezichtsveldverlies, zichtbare tumor en pijn. Ongeveer de helft van de patiënten met uveamelanoom ontwikkelt metastasen, vooral in de lever. Symptomen die voorkomen bij levermetastasen zijn opgezet lever, buikpijn, misselijkheid en braken, verminderde eetlust, vermoeidheid, gewichtsafname of -toename door vasthouden van vocht en geelzucht.

De mediane leeftijd bij de primaire diagnose is 62 jaar. De 10-jaarsoverleving van patiënten met uveamelanoom is gemiddeld ongeveer 75%. De overleving is afhankelijk van het stadium van de tumor bij diagnose. Ook daalt de overlevingskans sterk zodra er sprake is van metastasen. De mediane overleving van patiënten met gemetastaseerd uveamelanoom is ongeveer 13 maanden, met een 2-jaars overlevingskans van 8%.

#### Prevalentie en incidentie

Volgens de laatste complete cijfers voorafgaand aan de coronapandemie van de Nederlandse Kankerregistratie (NKR) van het IKNL (Integraal Kankercentrum Nederland) werden in 2019 in Nederland 242 patiënten gediagnosticeerd met uveamelanoom. De helft van deze patiënten zal naar verwachting metastasen ontwikkelen, dit resulteert in ongeveer 120 nieuwe diagnoses per jaar van niet-resectabel of gemetastaseerd uveamelanoom met een positieve HLA- genotypering. Het is onduidelijk hoeveel patiënten HLA-A\*02:01-positief zijn, hoewel ongeveer 50% van het Kaukasische ras HLA-A\*02:01-positief zijn.

#### Werking van het geneesmiddel

Tebentafusp is een intraveneus toegediend geneesmiddel dat het immuunsysteem van een patiënt middels de zogenoemde T-cellen activeert, waardoor tumorcellen van het uveamelanoom worden aangevallen. Omdat het voor de werking van tebentafusp essentieel is dat patiënten een bepaalde mutatie hebben (HLA-A\*02:01), dient dit te worden vastgesteld met een laboratoriumtest bij de diagnose alvorens te beginnen met de behandeling met tebentafusp.

#### Huidige behandeling en plaatsbepaling

Behandelopties voor primaire uveamelanoom zijn lokale behandelingen zoals bestraling en chirurgische resectie. Wanneer de tumor niet chirurgisch te verwijderen is (niet-resectabel) of uitgezaaid is, is de kanker in de regel niet meer te genezen en wordt er behandeld om de klachten te verminderen en de

overleving te verlengen.

Sinds april 2021 is tebentafusp in Nederland beschikbaar via een *Early Access Program* (EAP). De beroepsgroep heeft aangegeven sindsdien alle daarvoor in aanmerking komende patiënten (HLA-A\*02:01-positief uveamelanoom) met tebentafusp te behandelen.

Vóór de start van het EAP van tebentafusp werd nivolumab in combinatie met ipilimumab off-label ingezet door een gebrek aan behandelopties. De toepassing werd gebaseerd op basis van de werking in melanoom. Echter, er is gebleken dat het effect van geneesmiddelen die voor melanoom ontwikkeld zijn niet hetzelfde beoogde effect bereiken bij uveamelanoom als bij melanoom. Er is dan ook een gebrek aan bewijslast voor de toepassing in de behandeling van uveamelanoom. Sinds de introductie van het EAP van tebentafusp zijn nog maar enkele patiënten behandeld met de combinatiebehandeling van nivolumab en ipilimumab.

De keuze voor de vergelijkende behandeling bij de beoordeling van tebentafusp was lastig omdat er geen duidelijke richtlijnen beschikbaar zijn voor de voorliggende indicatie door een gebrek aan effectieve behandelopties. Initieel werd door de beroepsgroep gesteld dat nivolumab in combinatie met ipilimumab de vergelijkende behandeling zou moeten zijn in dit dossier. Pas na de consultatie werd duidelijk dat er eigenlijk niet gesproken kan worden van een standaard of gebruikelijke behandeling bij deze indicatie. Daarom is de vergelijkende arm uit de RCT van tebentafusb: 'Behandeling naar keuze van de arts' mogelijk een passendere vergelijkende dan enkel de vergelijking met nivolumab in combinatie met ipilimumab. Gezien de complexiteit rondom de keuze voor de vergelijkende behandeling, het feit dat vóór het beschikbaar komen van tebentafusp via het EAP, nivolumab in combinatie met ipilimumab werd ingezet in de Nederlandse behandelpraktijk, en patiënten in afwezigheid van tebentafusp volgens de beroepsgroep in enkele gevallen toch nog met nivolumab in combinatie met ipilimumab zouden worden behandeld, is besloten in het beoordelingsrapport zowel een vergelijking met 'behandeling naar keuze van de arts' als een vergelijking met expliciet nivolumab in combinatie met ipilimumab te maken. Overigens behoort nivolumab in combinatie met ipilimumab niet tot vergoede zorg bij de voorliggende indicatie.

Recent, na de vaststelling van het FT-rapport, heeft de CieBOM in een advies van tebentafusp aangegeven dat de vergelijkende arm van de tebentafusp studie, waarin behandeling naar keuze van de behandelende arts werd gebruikt, bij gebrek aan standaardbehandelingen voor deze groep patiënten, kan worden gezien als de standaardbehandeling in de Nederlandse klinische praktijk. Dit maakt dat de vergelijking met nivolumab in combinatie met ipilimumab minder relevant is voor besluitvorming.

### **Wetenschappelijke weging**

#### **Ziekte last**

Gezien de ernst van de symptomen, de prognose van de aandoening en de impact die deze heeft op (het functioneren en welbevinden van) de patiënt, leidt de aandoening tot veel gezondheidsverlies voor patiënten. De ziekte last is berekend met de proportional shortfall (PS) methode wat resulteerde in een ziekte last van 0,93.

Tabel 1. Berekening ziekte last van humaan leukocytenantigeen (HLA)-A\*02:01-

**Zorginstituut Nederland**  
Zorg  
Geneesmiddelen

**Onze referentie**  
AC

positieve volwassen patiënten met een niet-resectabel of gemetastaseerd uveamelanoom

Zorginstituut Nederland  
Zorg  
Geneesmiddelen

Resterende QALYs met standaard behandeling	1,34
QALYs zonder ziekte (gecorrigeerd voor leeftijd en geslacht)	18,85
<b>Absoluut QALY verlies (<i>fair innings</i>)</b>	<b>17,46</b>
<b><i>Proportional shortfall</i></b>	<b>0,93</b>

Onze referentie  
AC

### Stand van Wetenschap en Praktijk

#### *Effectiviteitsargumenten*

In één open-label, fase 3, gerandomiseerde studie (IMCgp100-202; n=378) werd tebentafusp vergeleken met behandeling naar keuze van de behandelende arts in volwassen patiënten met HLA-A\*02:01-positieve niet resectabele of gemetastaseerde uveamelanoom zonder voorgaande behandellijnen (Hassel et al. 2023). De mediane follow-up van de trial was 43,3 maanden.

De overlevingswinst van patiënten behandeld met tebentafusp ten opzichte van behandeling naar keuze van de behandelende arts voldoet aan de PASKWIL-criteria, zie tabel 2. Daarentegen resulteert behandeling met tebentafusp in een klinisch relevante verhoging van de incidentie van interventiegerelateerde graad 3-5 ongunstige effecten. Ongunstige effecten vanaf een graad 3 zijn dermate ernstig dat opname in het ziekenhuis nodig is (graad 4 levensbedreigend, graad 5 sterfte als gevolg van een bijwerking). De meest voorkomende interventiegerelateerde graad 3-5 ongunstige effect voor tebentafusp was uitslag (19%). Over het algemeen vonden bijwerkingen met name plaats in de eerste paar weken van de behandeling waarin de dosering tebentafusp verhoogd werd. Voor behandeling naar keuze van de behandelende arts waren er geen specifieke interventiegerelateerde graad 3-5 ongunstige effect die voorkwamen in meer dan 5% van de patiënten.

De algehele overleving (OS) van patiënten behandeld met tebentafusp uit de bovenstaande studie is indirect vergeleken met de overleving van patiënten behandeld met nivolumab in combinatie met ipilimumab uit één enkelarmige, fase 2 studie (GEM-1402; n=52) voor dezelfde indicatie.

Hoewel de kwaliteit van het bewijs zeer laag is in de indirecte vergelijking van tebentafusp met nivolumab in combinatie met ipilimumab voldoet de overlevingswinst ook hier aan de PASKWIL-criteria, zie tabel 2. Ook in de aanvullende enkelarmige studies waarin nivolumab in combinatie met ipilimumab werd onderzocht in een vergelijkbare setting werden, in lijn met bovenstaande, een kortere overleving gezien in vergelijking met de behandeling met tebentafusp. Daarnaast leidt behandeling met tebentafusp naar verwachting tot minder interventiegerelateerde graad 3-5 ongunstige effecten dan de combinatiebehandeling van nivolumab en ipilimumab, zie tabel 2. De meest voorkomende interventiegerelateerde graad 3-5 ongunstige effecten bij de behandeling van nivolumab en ipilimumab waren koorts (7,7%) en levergerelateerde toxiciteit (5,8%).

De kwaliteit van leven werd in geen van de klinische studies van tebentafusp of nivolumab in combinatie met ipilimumab in de voorliggende indicatie gerapporteerd.

Tabel 2. Resultaten cruciale uitkomstmaten

Cruciale uitkomst	Effect			GRADE score
	Absoluut	Relatief	Grens van klinische relevantie	
<b>Tebentafusp vs BKA</b>				
<b>Algehele overleving</b>	+4,7 maanden mediane OS  (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
<b>Kwaliteit van leven</b>	Niet gerapporteerd			
<b>Interventie-gerelateerde graad 3-5 ongunstige effecten</b>	+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
<b>Stakers ten gevolge van ongunstige effecten</b>	-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	Ze er laag
<b>Tebentafusp vs nivolumab+ipilimumab</b>				
<b>Algehele overleving</b>	+9,0 maanden mediane OS  (21,6 vs 12,6)	HR 0,52  (95% BI: 0,35 tot 0,78)	+16 weken en HR<0,7	Ze er laag
<b>Kwaliteit van leven</b>	Niet gerapporteerd			
<b>Interventie-gerelateerde graad 3-5 ongunstige effecten</b>	-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	Ze er laag
<b>Stakers ten gevolge van ongunstige effecten</b>	-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

Zorginstituut Nederland  
Zorg  
Geneesmiddelen

Onze referentie  
AC

BKA, behandeling naar keuze van de behandelende arts; OS, overall survival; PFS, progressievrije overleving; HR, hazard ratio; RR, relatieve risico

#### Passend onderzoek argumenten

- Voor de vergelijking tussen tebentafusp en behandeling naar keuze van de behandelende arts is een RCT uitgevoerd die aansluit op de PICO en met een 3-jaarsfollow up matuur is. Voor de overleving geldt een redelijke kwaliteit van bewijs.
- Voor de vergelijking tussen tebentafusp en nivolumab in combinatie met ipilimumab is de indirecte vergelijking van Piulats et al. 2023 gebruikt. Hiervoor geldt een zeer lage kwaliteit van bewijs. Toch is er volgens het Zorginstituut voldoende vertrouwen in de toegevoegde waarde in de overlevingswinst van tebentafusp ten opzichte van nivolumab in combinatie met ipilimumab.

### *Medische argumenten*

- De Nederlandse patiëntpopulatie is de afgelopen 3 jaar behandeld met tebentafusp in het kader van het EAP. Deze is sinds 1 januari 2024 gestopt.
- Vóór de start van het EAP werd nivolumab in combinatie met ipilimumab toegepast. Uit de praktijk bleek deze behandeling ineffectief in termen van overlevingswinst en zeer toxisch. Deze behandeling behoort niet tot vergoede zorg in de betreffende indicatie.
- Voor deze populatie bestaat geen andere effectieve behandeloptie.

### *Evidence naar conclusie Stand van de Wetenschap en Praktijk*

De uitgevoerde trial waarin behandeling met tebentafusp is vergeleken met behandeling naar keuze van de arts sluit aan op de vergoedingsvraag. De overlevingswinst van behandeling met tebentafusp voldoet aan de grenzen van klinische relevantie zoals die zijn gesteld door de beroepsgroep middels de PASKWIL-criteria. Er is sprake van een redelijke kwaliteit van het bewijs, waardoor er voldoende vertrouwen is dat behandeling met tebentafusp resulteert in een klinisch relevante overlevingswinst. De uitkomst dat behandeling met tebentafusp waarschijnlijk een slechter toxiciteitsprofiel heeft, is daarom acceptabel. Ook hadden de meeste patiënten na 3 weken behandeling met tebentafusp geen last van niet-acceptabele bijwerkingen. Dit is ook terug te zien in het percentage stakers als gevolg van ongunstige effecten, dat lager was in de tebentafusp-arm dan in de controle-arm, zie tabel 2.

Hoewel in de indirecte vergelijking de gegevens onzeker zijn door een zeer lage kwaliteit van het bewijs, voldoet de overlevingswinst van behandeling met tebentafusp ook ten opzichte van behandeling met nivolumab in combinatie met ipilimumab aan de PASKWIL-criteria. Ook de aanvullende studies wijzen op een lagere overleving bij de combinatiebehandeling van nivolumab en ipilimumab ten opzichte van behandeling met tebentafusp. Er is daarom voldoende vertrouwen dat behandeling met tebentafusp resulteert in een klinisch relevante overlevingswinst. Verder wordt bij de combinatiebehandeling van nivolumab en ipilimumab een negatiever toxiciteitsprofiel verwacht ten opzichte van tebentafusp.

Op basis van de beschikbare gegevens kan geconcludeerd worden dat behandeling met tebentafusp voldoet aan de stand van wetenschap en praktijk en een meerwaarde heeft ten opzichte van behandeling naar keuze van de behandelende arts en de combinatiebehandeling van nivolumab en ipilimumab.

### Budgetimpact

Naar verwachting komen tussen de 28 en 46 patiënten per jaar in aanmerking voor tebentafusp. Op basis van de vraagprijzen bedragen de kosten per patiënt per jaar voor tebentafusp €323.206 in het eerste half jaar en €62.155 in het tweede jaar, gebaseerd op een gemiddelde behandelduur van 31 weken afkomstig uit Nathan et al. (2021). De totale kosten per patiënt bedragen €385.361. De totale kosten van behandeling met tebentafusp komen daarmee uit tussen de €10,6 miljoen en €17,7 miljoen in het derde jaar.

In de BIA is niet gerekend met substitutie omdat in een eerder stadium geen standaardbehandeling in de Nederlandse praktijk vastgesteld kon worden.

In een scenarioanalyse is de behandeling met nivolumab in combinatie met ipilimumab ter informatie wel meegenomen. Echter zou dit momenteel, na beschikbaar komen van tebentafusp in het EAP, volgens de beroepsgroep slechts zeer sporadisch (off-label) worden ingezet. Het is goed om op te merken dat nivolumab in combinatie met ipilimumab voor deze indicatie niet tot vergoede zorg behoort. De meerkosten op basis van deze scenarioanalyse komen uit tussen de €10,5 en €17,6 miljoen in het derde jaar.

#### Kosteneffectiviteit

De kosteneffectiviteit wordt altijd bepaald ten opzichte van de huidige standaardbehandeling. Gezien de hoge ziektelast (0,93), hanteert het Zorginstituut een referentiewaarde van €80.000 per QALY als uitgangspunt voor de kosteneffectiviteit.

Tabel 3. Referentiewaarde

<b>Ziektelast</b>	<b>Referentiewaarde voor de maximale meerkosten (€) per QALY</b>
Van 0,1 tot en met 0,4	Tot € 20.000 per QALY
Van 0,41 tot en met 0,7	Tot € 50.000 per QALY
Van 0,71 tot en met 1,0	Tot € 80.000 per QALY

De kosteneffectiviteit van de vergelijkende behandeling is niet onderzocht. In de kosteneffectiviteitsanalyse van behandeling met tebentafusp wordt een vergelijking gemaakt met een reeks behandelingen die de behandeling naar keuze van de behandelend arts vertegenwoordigt voor de patiënten volgens de geregistreerde indicatie (HLA positieve patiënten met niet-resectabel of gemetastaseerde uveamelanoom). De vergelijkende behandelingen bestaan uit pembrolizumab, ipilimumab of dacarbazine. In de effectiviteitsstudie is nivolumab in combinatie met ipilimumab niet meegenomen. De vergelijking van nivolumab in combinatie met ipilimumab is ter informatie toegevoegd aan het FE-rapport in de vorm van een scenarioanalyse.

De registratiehouder rapporteerde een totale incrementele gezondheidswinst van 1,79 QALYs. De behandeling met tebentafusp resulteert in €496.495 extra kosten op basis van de vraagprijs en de standaardtherapie in €100.636 volgens de registratiehouder. De registratiehouder rapporteert een ICER van € 220.939 per gewonnen QALY.

Het Zorginstituut concludeert dat de farmacoeconomische analyse van de basecase zoals de fabrikant deze heeft ingediend niet akkoord is. Enkel wanneer uitgegaan wordt van een andere analyse als uitgangspunt kan van voldoende kwaliteit worden gesproken.

Hierbij bestaat er met name onzekerheid over de gekozen modelbenadering, de gekozen data-cut en de gekozen distributie voor extrapolatie van de algehele overleving van tebentafusp. Deze drie punten hebben een groot effect op de uitkomst van de analyse.

Zo is er veel onzekerheid rondom het uitgangspunt van het model dat de registratiehouder hanteert, de gekozen parametrische functies voor de

extrapolatie van de OS van behandeling met tebentafusp en tot slot de toepassing van de gekozen datacut (april 2022 vs oktober 2023) in de basecase. Deze drie punten hebben een groot effect op de uitkomst van de kosteneffectiviteitsanalyse. Het Zorginstituut is van mening dat de huidige basecase analyse van de registratiehouder te optimistisch is en dat de datacut oktober 2023 als uitgangspunt moet worden genomen. De basecase die het Zorginstituut het meest realistisch acht heeft een partitioned survival model (extrapolatie op basis van een loglogistische functie) als uitgangspunt, en is gebaseerd op de datacut van oktober 2023. Dit resulteert in een QALY winst van 0,91. De extra kosten bedragen voor tebentafusp €495.727 en voor de standaardtherapie €64.531, dit resulteert in een extra kostenverschil van €431.196. Het Zorginstituut kwam zo uit op een ICER van €474.822 per gewonnen QALY. Op basis van deze uitkomst moet de vraagprijs van tebentafusp met ongeveer 80% dalen om onder de maximale referentiewaarde van €80.000 uit te komen.

**Zorginstituut Nederland**  
Zorg  
Geneesmiddelen  
  
**Onze referentie**  
AC

### **Conclusie Zorginstituut wetenschappelijke weging**

Tebentafusp bij humaan leukocytenantigeen (HLA)-A\*02:01-positieve volwassen patiënten met een niet-resectabel of gemetastaseerd uveamelanoom voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk. De totale behandelkosten komen bij de huidige vraagprijs in het derde jaar uit tussen de €10,6 miljoen en €17,7 miljoen. Bij een maximale referentiewaarde van €80.000 per QALY is tebentafusp niet kosteneffectief ten opzichte van de behandeling naar keuze van de arts (ook wel standaardtherapie).

**Het secretariaat van de ACP acht op basis van het argumentenkader dure geneesmiddelen van de ACP de volgende maatschappelijke argumenten/overwegingen/informatie van belang bij de vraag om tebentafusp wel/niet te vergoeden. Deze argumenten zijn onderverdeeld in drie domeinen: onzekerheid, solidariteit/rechtvaardigheid en het competitieve landschap/redelijkheid van de prijs.**

#### Onzekerheden:

- De kosteneffectiviteit van de vergelijkende behandeling is niet bekend.
- Er bestaat onzekerheid over het precieze aantal patiënten die behandeld zullen worden met tebentafusp. Om deze reden is er in de BIA gerekend met twee scenario's.

#### Solidariteit/rechtvaardigheid

- Het betreft een palliatieve behandeling.
- Voor patiënten met een niet-resectabel of gemetastaseerd uveamelanoom zijn geen andere geregistreerde behandelopties beschikbaar.
- Volwassen patiënten met een niet-resectabel of gemetastaseerd uveamelanoom konden eerst behandeld worden met tebentafusp uit het EAP, dit is per 1 januari 2024 gestopt. Nieuwe patiënten kunnen momenteel niet behandeld worden met tebentafusp.
- De totale meerkosten (in deze BIA gelijk aan de macrokosten) in het derde jaar bedragen tussen de €10,6 miljoen en €17,7 miljoen.
- De totale levenslange kosten vanuit maatschappelijk perspectief voor tebentafusp bedragen €495.727 en bedragen €64.531 voor de standaardtherapie.
- Er is minimaal een korting van 80% nodig zodat de ICER onder de maximale referentiewaarde van €80.000 valt.



- Het valt op dat de dosering van tebentafusp niet is afgestemd op het behandelingschema. In het kader van passende zorg en om verspilling tegen te gaan is het wenselijk dat er meerdere doseringen op de markt komen.

**Zorginstituut Nederland**  
Zorg  
Geneesmiddelen

**Onze referentie**  
AC

#### Competitieve landschap/redelijkheid van de prijs

- Gegevens met betrekking tot het ontwikkeltraject, vergoeding in andere landen, omzet van het geneesmiddel en toekomstige indicatie uitbreidingen zijn aangeleverd door de fabrikant en zijn opgenomen in bijlage V.

Daarnaast heeft het Zorginstituut onderstaande informatie gevonden:

- In Engeland heeft het geneesmiddel in eerste instantie in 2022 een negatief advies gekregen wegens onzekerheid in het klinisch effect en de kosteneffectiviteit. In maart 2024 heeft NICE gerapporteerd opnieuw een beoordeling uit te voeren. Het resultaat daarvan is nog niet bekend.
- De Franse HAS, Duitse IQWiG en Belgische RIZIV/CTG hebben een positief advies gegeven. Het is voor het Zorginstituut onduidelijk of hier ook onderhandelingen over de prijs zijn gevoerd.
- Op de Horizonscan staan geen andere geneesmiddelen voor de voorliggende indicatie.
- Volgens de horizonscan komen er op korte termijn geen indicatie-uitbreidingen aan voor tebentafusp. Op trials.gov lopen wel de volgende studies:
  - Tebentafusp als monotherapie en als combinatiebehandeling met pembrolizumab wordt onderzocht in een fase 2/3 studie (IMCgp100-203 studie). Patiënten met een positieve HLA genotypering met eerder behandelde gevorderde melanoom kunnen worden geïncludeerd.
  - Cohort studie op basis van het early access programma (EAP). Middels dit EAP hebben patiënten toegang tot tebentafusp.
  - Studies naar de inzet van tebentafusp bij patiënten met moleculaire relapsed disease (MRD) melanoom in de huid en uvea.

Toelichting, indien nodig

Vraag/vragen aan de commissie

- 1 Heeft u alle argumenten om de pakketcriteria te wegen?
- 2 Wat is uw weging van deze argumenten?
- 3 Tot welk advies komt de commissie op basis van deze argumenten?

Te raadplegen partijen

- Registratie houder/producent: Immunocore
- Beroepsgroep: Nederlands Oogheelkundig Gezelschap (NOG) en Nederlandse Vereniging voor Medische Oncologie (NVMO)
- Patiëntenvereniging: Nederlandse Federatie voor Kankerpatiënten (NFK) en Stichting Melanoom
- Zorgverzekeraars Nederland

Bijlage(n)

- I Ingekomen brief Stichting Melanoom en de NFK en testimonials van patiënten
- II Farmacotherapeutisch rapport
- III Budgetimpactanalyse
- IV Farmaco-economische analyse
- V ACP tabel (ingevuld door registratiehouder)

**Onze referentie**  
AC

ClinicalTrials.gov (2023). "tebentafusp." Retrieved 18-09, 2023, from <https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=tebentafusp&draw=2&rank=1#rowId0>.

EMA Samenvatting van productkenmerken tebentafusp (Kimmtrak).

EMA (2022). "EPAR tebentafusp (Kimmtrak)." Retrieved 19-09, 2023, from <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/kimmtrak>.

IKNL (2023). "NKR cijfers: incidentie melanoom van het oog." Retrieved 18-09, 2023, from <https://nkr-cijfers.iknl.nl/viewer/incidentie-per-jaar?language=nl&viewerId=b99a8f0f-5f99-41a6-bbb1-e7f111618b83>.

kanker.nl (2020). "Uveamelanoom (oogmelanoom)." from <https://www.kanker.nl/kankersoorten/oogkanker/soorten-oogkanker/uveamelanoom-oogmelanoom>.

Nathan, P., et al. (2021). "Overall survival benefit with tebentafusp in metastatic uveal melanoma." *New England Journal of Medicine* **385**(13): 1196-1206.

Rantala, E. S., et al. (2019). "Overall survival after treatment for metastatic uveal melanoma: a systematic review and meta-analysis." *Melanoma research* **29**(6): 561.



**nfk**

ZINL, leden van de Adviescommissie pakket

t.a.v. Dr. J. Zwaap  
Willem Dudokhof 1  
1112 XH Diemen

Postbus 8152  
3503 RD Utrecht  
Domus Medica - 6e verdieping  
Mercatorlaan 1200  
3528 BL Utrecht  
T 088 00 29 777  
secretariaat@nfk.nl  
nfk.nl

KvK 40537545  
IBAN NL86INGB0007070548  
BIC INGBNL2A

Datum : 31 juli 2024  
Kenmerk : 2024-034-PE-geneesmiddelen  
Betreft : adviescommissie pakket tebentafusp (Kimmtrak®) bij de behandeling oogmelanoom

Geachte leden van de Adviescommissie pakket, geachte mevrouw Zwaap

Stichting Melanoom en de Nederlandse Federatie van Kankerpatiëntenorganisaties maken hierbij gebruik van de mogelijkheid hun visie te geven op de rapporten voor pakkettoelating voor tebentafusp (Kimmtrak®) bij de behandeling van leukocytenantigeen (HLA)-A\*02:01-positieve volwassen patiënten met een niet-resectabel of gemetastaseerd uveal melanoom (mUM).

### **Oogmelanoom is een zeldzame aandoening met een slechte prognose en geen systemische behandelopties**

Patiënten met oogmelanoom lijden aan een zeldzame tumor met een incidentie van 6 gevallen per miljoen inwoners in de Verenigde Staten, Canada, Australië en verschillende Europese regio's (Wu et al., 2023). In Nederland wordt de diagnose gemiddeld 213 keer per jaar gesteld (gebaseerd op NKR data 2012-2021). Het merendeel van de patiënten wordt behandeld in het expertisecentrum van het LUMC. Slechts een klein deel komt in aanmerking voor behandeling met tebentafusp, nl patiënten met gemetastaseerd oogmelanoom die positief zijn voor leukocytenantigeen (HLA)-A\*02:01.

Ondanks verbeteringen in de diagnose en behandeling van de oorspronkelijke tumor, krijgt tot 50% van de patiënten met uveal melanoom (UM) uitzaaiingen naar andere delen van het lichaam, vooral naar de lever (bij ongeveer 90% van de patiënten). Zodra de kanker zich verspreidt, is de prognose erg slecht, met een gemiddelde overleving van maximaal 1 jaar, ongeacht de behandeling (Piulats et al., 2023). Levergerichte therapieën zoals chirurgie of leverperfusie (met het Delcath-systeem en chemotherapie) zijn minder effectief wanneer de ziekte systemisch is. De effectieve therapieën die beschikbaar zijn voor gemetastaseerd huidmelanoom, werken niet voor patiënten met oogmelanoom. Aangezien immunosuppressieve processen een belangrijke rol spelen in de ziekteprogressie bij oogmelanoompatiënten met levermetastasen, is het essentieel om de uitgezaaide ziekte immunologisch aan te pakken (Patel en Katz, 2022).

### **Tebentafusp van grote waarde voor de patiënt**

Tebentafusp, merknaam Kimmtrak, is de eerste geregistreerde immunotherapie voor inoperabel uitgezaaid oogmelanoom. Tebentafusp is sinds 2021 aangeduid als weesgeneesmiddel - een medicijn

dat wordt gebruikt bij zeldzame ziekten. Een jaar later ontving Tebentafusp een vergunning via de gecentraliseerde procedure op het grondgebied van de Europese Unie. De waarde van Tebentafusp voor patiënten is aangetoond in versnelde regelgevende procedure bij de EMA (Accelerated Assessment). Het geneesmiddel wordt vergoed in verschillende EU-landen, waaronder België, Frankrijk, Duitsland, Polen, Oostenrijk, Zwitserland, Italië en Finland.

Tebentafusp geeft een klinisch relevante verbetering van de algehele overleving, aangetoond in een gerandomiseerde fase III-studie. De kwaliteit van leven was gelijk in beide behandelgroepen en nam niet af tijdens de behandeling. Het bijwerkingenprofiel was acceptabel: bijwerkingen kwamen minder vaak voor en waren minder ernstig na de eerste drie of vier doses, met een laag aantal patiënten dat de therapie stopte (2%). Alle cruciale uitkomstmaten vallen dus gunstig uit voor tebentafusp.

Vanuit het perspectief van de patiënt is het huidige gebrek aan toegang tot een behandeling die de overleving verbetert een onrechtvaardigheid voor Nederlandse oogmelanoompatiënten en hun families. De Stichting heeft verschillende getuigenissen ontvangen van patiënten die de voordelen van Tebentafusp benadrukken, met name de verlenging van het leven en de kwaliteitstijd met hun families.

De ethische aspecten en sociale implicaties van het uitstellen van levensreddende therapieën worden naar onze mening onderschat door ZINL. Stichting Melanoom heeft bijna dagelijks contact met radeloze patiënten en hun naasten, die lijden aan uitgezaaid uveaal melanoom. Mensen overwegen hun huis en haar te verkopen om tebentafusp in België of Duitsland te kunnen betalen. Velen proberen de Nederlandse zorgverzekeraars te overtuigen om tebentafusp te vergoeden. Deze mensen voelen zich in de steek gelaten, zonder enige steun van ziekenhuizen en de Nederlandse autoriteiten. Wij vinden de situatie onaanvaardbaar.

### **Belang van Klinisch Onderzoek en Toegang tot Levensreddende Therapieën bij Zeldzame Kankers**

Oogmelanoompatiënten hebben decennialang geen baat gehad bij een effectieve systemische behandeling vanwege het gebrek aan economische prikkels voor farmaceutische bedrijven om te investeren in een zeldzame (kleine) indicatie. Zoals we allemaal weten zijn de publieke sector en de academische wereld momenteel niet in staat om therapieën voor uveaal melanoompatiënten op de markt te brengen, waardoor zeldzame kankerpatiënten in Nederland zonder opties blijven. Met kosten gedreven beslissingen maken ook wij ons zorgen dat bedrijven hun interesse zullen verliezen in het investeren in behandelingen voor zeldzame en ultra-zeldzame ziekten. Als gevolg hiervan kan Nederland belangrijke klinische onderzoeken mislopen waarvan andere landen en hun patiënten profiteren.

### **Studie resultaten en ESMO evaluatie**

Ondanks het feit dat dit een zeldzame aandoening is heeft de fabrikant een gerandomiseerde studie uitgevoerd met 378 patiënten. Bij gebrek aan een geregistreerd alternatief is vergeleken met behandeling naar keuze van de arts. De registratiestudie voldoet aan de PASKWIL 2023 criteria. De algehele overleving laat een winst in mOS zien van 4,7 maanden met een HR van 0.68. ZINL classificeert dit als bewijs van redelijke kwaliteit. In de fase 3-studie werd zelfs een overlevingsvoordeel gevonden bij patiënten met aanvankelijk radiologisch bewijs van progressieve ziekte (Hassel et al., 2023).

Bij 47% van de patiënten treden graad 3-5 bijwerkingen op, dit is echter maar in 2% van de patiënten een reden om de therapie te staken. De incidentie en ernst van dergelijke bijwerkingen van de behandeling namen af na 3-4 doses.

De European Society of Medical Oncology heeft dit middel beoordeeld langs de criteria van de MCBS (major clinical benefit scale, een internationaal erkende richtlijn voor beoordeling van kankertherapieën) en de score bedraagt 4 (de op een na hoogste score voor non curatieve behandelingen, <https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-for-solid-tumours/esmo-mcbs-scorecards/scorecard-316-1>). Daarnaast heeft tebentafusp aangetoond beter te zijn dan ipilimumab/nivolumab in een recente aangepaste observationele studie [https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534\(23\)05100-1/fulltext](https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(23)05100-1/fulltext).

### **Financiële impact en FE rapport**

In de eerdere budgetanalyse schat ZINL het aantal patiënten dat voor tebentafusp in aanmerking komt op 45 per jaar. Uveal melanoma is een ultra-rare disease en alleen patiënten positief voor leukocytenantigeen (HLA)-A\*02:01 komen in aanmerking voor tebentafusp. Het huidige compassionate use program en de ervaring van het expertisecentrum in het LUMC laat zien dat dat aan de hoge kant is en eerder rekening gehouden moet worden met 25-30 patiënten per jaar. Op basis van die aantallen zou de budgetimpact 9 miljoen bedragen.

De ICER bedraagt volgens de firma € 220.939 en volgens het Zorginstituut € 474.822. ZINL bepleit een korting van meer dan 80%. Dit is een welhaast niet te bereiken target. We zijn van mening dat in het geval van oogmelanoom met een hoge unmet need, waar bovendien in de afwezigheid van een geregistreerde behandeling een rug-tegen-de-muur situatie bestaat is een lager kortingspercentage gerechtvaardigd.

### **CONCLUSIES**

Stichting Melanoom and NFK vinden het onacceptabel dat Nederlandse patiënten en hun families geen toegang hebben tot een behandeling die bewezen heeft het leven te verlengen. Tebentafusp is de eerste en enige geregistreerde immunotherapie voor gemetastaseerd oogmelanoom met bewezen overlevingswinst en behoud van de kwaliteit van leven en voldoet daarmee aan de twee cruciale uitkomstmaten.

We vragen ACP om 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. We verzoeken ACP en ZINL om de sociale en ethische aspecten van toegang juist te waarderen en te begrijpen dat patiënten het gebrek aan toegang als zeer onrechtvaardig ervaren, vooral voor een groep mensen met een overleving van minder dan een jaar.

We vragen ACP om begrip voor een hogere ICER. Daarnaast verzoeken wij de fabrikant om mee te werken aan prijsonderhandelingen en samen met de Nederlandse autoriteiten tot een gezamenlijke oplossing te komen.

Tot slot willen wij benadrukken dat klinisch onderzoek en de toegang tot levensreddende therapieën voor zeldzame kankers in Nederland aangemoedigd moeten worden. Toelating van tebentafusp voor de Nederlandse patiënten is daarbij een positief signaal.

Voor verdere vragen over dit onderwerp kunt u contact opnemen met Pauline Evers (06-55776950, [p.evers@nfk.nl](mailto:p.evers@nfk.nl)) of Violeta Astratinei ([violeta.astratinei@stichtingmelanoom.nl](mailto:violeta.astratinei@stichtingmelanoom.nl)).

Met vriendelijke groet,



Dr. M.P.J. Evers  
Belangenbehartiger innovatieve therapie  
Nederlandse Federatie van Kankerpatiëntenorganisaties



Ir. K.J.A. van Elst  
Voorzitter  
Stichting Melanoom

Bijlage:

- Getuigenissen ooglansompatiënten m.b.t. tebentafusp



## Bijlage bij de ACP-brief

Patiëntberichten verstuurd naar Stichting Melanoom tussen 27-29 juli, 2024 Patiënten en families stemden ermee in om hun berichten en meningen te delen met Stichting Melanoom in de brief voor ACP.

### Patiënt 1

“Hierbij gegevens over mijn Tebentafusp gebruik. Zoals je weet was ik de [...] die Tebe (*Tebentafusp*) kreeg toegediend in het [...] buiten studieverband, in het compassionate use programma van de farmaceut. Doctor [...] gebruikt mijn data ook bij kwesties rondom tebe, dus het kan zijn dat ze dubbelen. Ik heb haar - en wil ook jullie - graag toestemming geven alle gegevens te gebruiken. In plaats van mijn naam te gebruiken, doe het binnen de Stichting als anonieme gegevens verstrekker [...] Ik hoop dat jullie succes boeken met de campagne, dat is broodnodig. Als buddy heb ik al patiënten gesproken die het niet krijgen, en dat zijn dramatische zaken. Patiënten voelen zich in de steek gelaten, verwaarloosd, oneerlijk behandeld en bewust ter dood veroordeeld.

#### Diagnose:

Diagnose Uvea melanoom: oktober 2012.

december 2012 Eucleatie linker oog.

Diagnose gemetastaseerd naar lever: januari 2017.

Beleid: 3-maandelijks CT (en soms MRI) onderzoeken.

Naar aanleiding van CT beleid:

Behandeling 2017-2020: Percutane Leverperfusies 6x en RFA's.

Diagnose gemetastaseerd naar longen: februari 2021.

Behandeling Tebentafusp gestart: mei 2021.

#### Resultaat:

Langzaam herstel, stabiele ziekte bereikt na ongeveer 9 maanden, in oktober 2022 nauwelijks meer laesies op CT waar te nemen.

Behandeling onderbroken om hyperthyreoïdie (en daarbij hartritmestoornissen) aan te pakken.

Beiden met medicijnen onder controle gebracht. 3 maandelijks CT-beleid. Ruim een jaar stabiele ziekte zonder groei.

Herstart Tebentafusp nadat in oktober 2023 op CT longnoduli onrustig bleken en verdenking op nieuwe metastase in lever werd geconstateerd.

Na 2 x 24 Tebe behandelingen wederom stabiele ziekte en afname laesies. Dit zet door tot heden.

Tot op heden wekelijks toediening Tebentafusp in compassionate use programma.

Kwaliteit van leven cijfer is hoog.

#### Bijwerkingen Tebentafusp:

Hyperthyreoïdie. (Behandeld met medicijnen in plaatselijke ziekenhuis).

Jeuk en huiduitslag. (handelbaar, wait and see beleid)

Kankervermoeidheid. (handelbaar, wait and see beleid)

### Patiënt 2- gemetastaseerd zonder enige optie, op zoek naar toegang.

[...]Hierbij willen wij ons graag online aanmelden als dat zou kunnen.

Onze moeder heeft uitgezaaide oogmelanoom kanker en er zijn voor nu geen behandelingen meer voor haar. Het is dus afwachten tot het 'fout' gaat om maar te zeggen.

De tebentafusp heeft zulke goede resultaten dat het bijna tegen elk gevoel indruist om mensen dit te ontnemen. Zeker als deze mensen nog zoveel levenslust hebben.

Ikzelf ben net 3 weken zwanger en het is nog ontzettend pril. Maar ik zou niets liever willen dat ons kindje mijn moeder als oma mag kennen. Vorig jaar april zijn de uitzaaiingen geconstateerd. Volgens de cijfers zou mijn moeder dan gemiddeld nog 1 tot 1.5 jaar kunnen leven. Mijn hart breekt als ik hieraan denk. Niemand kan vragen om advies als nieuwe moeder op deze wereld.

Hoe mooi zou het zijn als dit medicijn ervoor kan zorgen dat mijn moeder nog iets langer de oma kan zijn waar ze van droomt.

Wij willen als kinderen dan ook alles aangrijpen om dit medicijn vergoed te krijgen.

### **Patiënt 3 – gemetastaseerd, zonder enige optie, op zoek naar toegang tot behandeling.**

Graag willen mij man en ik fysiek aanwezig zijn bij de Adviescommissie pakket in Diemen op 9 augustus 2024. Ik heb uitgezaaid oog melanoom in mijn lever en wil graag in aanmerking komen voor Tebentafusp. Ben nog niet met pensioen [...] en heb 2 jonge kleinzoons waarvan ik wil genieten. Graag de adres en tijd doorgeven.

mvg,

### **Patiënt 4 - primair oogmelanoom, bezorgd over de toekomst**

L.s., hierbij meld ik mij aan voor het online bijwonen van de bijeenkomst op 9 augustus over de toegankelijkheid van tebentafusp voor de patiënten met uitgezaaid uvea melanoom.

Ik heb dit middel (nog niet) niet nodig maar weet niet wat de toekomst brengt. Dat weet overigens NIEMAND. Ontneem mij mede oogmelanoom patiënten dit niet af!

### **Patiënt 5 - gemetastaseerd, te laat behandeld**

Geachte heer, mevrouw,

{..} Mijn man [...] had een oogmelanoom. Daar kwamen we achter in augustus 2019. Het was toen nog niet zo groot. Het is bestraald met een ruthenium plaatje.

Op 28 februari 2022 zagen ze een afwijking op de echo. 23 maart hoorden we dat de lever al te ver gegroeid was en dat hij misschien nog Tebentafusp kon krijgen.

Hij heeft Tebentafusp gehad met een infuus. Dat kreeg hij elke week en begon op 20 april 2022. De dokters gaven een levensverwachting van twee à drie maanden zonder dit middel.

Hij heeft twaalf behandelingen gehad met Tebentafusp. Dat was pittig alhoewel hij de ene keer sneller opknapte dan de andere. Hoge koorts, koude rillingen, overgeven, weinig tot geen eetlust kreeg hij na het infuus. Bij de latere behandelingen kreeg hij er ook rode uitslag van. Hij vermagerde, maar dat kwam ook door weinig eten, liggen en de ziekte zelf natuurlijk. Zijn buik werd dikker en hij kreeg het steeds benauwder door het groeien van de lever. Later op de dag, of de dag na het infuus, kon hij weer wat eten. Hij moest tussen de behandelingen door twee keer een keer overslaan. 1x vanwege dat Tebentafusp niet geleverd kon worden en 1x vanwege corona. Dat was 27 mei en 16 juni.[..]

Hij heeft in totaal ongeveer 5 maanden geleefd sinds we hoorden over de metastasen in zijn lever. Dat was langer dan de tijd die de dokters hem zonder Tebentafusp gaven dus wij denken dat het hem wel langer heeft laten leven. Hij was geestelijk goed tot het eind. Heeft nog veel zelf kunnen regelen voor mij, onze dochter en zichzelf.

Mijn man is overleden op [...] September 2022. Ik hoop dat jullie hier iets aan hebben.

Met vriendelijke groet,

**Mondeling: radeloze patiënten zonder toegang tot Tebentafusp of op zoek naar toegang**

**BA** - " Geeft het nu op – doodvonnis gekregen"

**PP**- Haar man krijgt ipi/nivo en is al een keer in het ziekenhuis beland. Ze zijn bereid alle bijwerkingen van ipi/nivo te ondergaan om tijd te winnen totdat Tebentafusp beschikbaar is."

**PA** is geëmigreerd naar België, blijft in contact met Stichting Melanoom, geen testimonial.



De namen zijn bekend bij Stichting Melanoom.

Namens Stichting Melanoom,

A handwritten signature in black ink, consisting of several stylized, overlapping strokes that form the initials 'KJA' followed by a long horizontal line extending to the right.

Ir. K. J. A. van Elst

De getuigenis van een echtgenote:

Ik ben xxxx, en het gaat over mijn man xxxxx

In September 2022 kreeg hij de diagnose choroidea uvea melanoom, de tumor in zijn oog was zo groot dat het verwijderd moest worden. Na de operatie eind Sept '22 ct scan en mri gedaan, geen uitzaaiingen. Hij had ook een plekje op zijn neus, wat goedaardig was. 2 x echo in 2023 van de lever gehad, beide goed. In November'23 had mijn man een bult op zijn neus, daarvoor gingen we naar de dermatoloog die het verwijderde, conclusie melanoom.

Januari'24 een pet ctscan helaas vol met uitzaaiingen behalve de lever, het bultje bleek dus een match te hebben met het oogmelanoom. Jullie kennen het verhaal dat er voor uitgezaaide oogmelanoom geen behandeling is behalve dan de Tebentafusp.

Febr'24 terecht gekomen bij de oncoloog XXXXX die zei ik ga me hard maken voor de tebentafusp als je de match heeft, mijn man heeft de match maar helaas de Tebentafusp is niet meer beschikbaar in Nederland.

**Zo bizar, begin Jan'24 de uitslag van uitzaaiingen, had hij het 10 dagen eerder gehoord dan had hij de Tebentafusp gewoon gekregen.**

Mijn man heeft wel de dubbele iponivo kuur gekregen, (gelukkig kregen we de toestemming om dat in XXXX te doen omdat hun de iponivo ook toepassen) wel na 4 kuren geringe groei, wel gingen ze verder omdat onze oncoloog van het UMC niet weet of het ook zo geweest was als hij niks had genomen.

Gelukkig is mijn man er niet ziek van behalve dat de hypofyse het stresshormoon heeft uitgeschakeld. We blijven hopen op de Tebentafusp.

Ps...ik zou eigenlijk wel tegen iedereen willen zeggen die een echo van de lever krijgt, vraag of eis eigenlijk om een petscan! Zo belangrijk, want als mijn man dat bultje niet had laten weghalen had hij pas in November geweten dat hij uitzaaiingen had, uitzaaiingen in zijn lever kwam er met de petscan in Juni'24 uit.

**Wij hopen zo intens dat Tebentafusp nog op tijd beschikbaar zal komen.....**

Ik weet het een heel verhaal, maar bedankt voor het lezen.

Einde getuigenis,

30 juli 2024.

Beste leden van de APC-commissie,

U kent me niet. Ik U ook niet. Toch hebben we één ding gemeen: we hebben beiden te maken met Tebentafusp.

Daarom probeer ik op 9 augustus bij uw vergadering te zijn en heb ik gebruik gemaakt van de mogelijkheid om een schriftelijke reactie te geven.

Over procedures omtrent goedkeuringen van geneesmiddelen en vergoedingen heb ik me nooit druk hoeven maken. Dat ligt in de handen van ter zake deskundigen zoals uw commissie.

Het is zo dat ik me daar ook niet mee bezig wil houden, maar voel me nu gedwongen u mijn zorgen hierover te delen.

Ik ben namelijk patiënt. Oogmelanoom sinds 2012. Mijn prioriteit is: in leven zien te blijven zodat ik voor mijn gezin kan blijven zorgen.

Ik gebruik Tebentafusp, zit in het compassionate use programma. Dit middel houdt me al drie jaar in leven. De kwaliteit van mijn leven is hoog te noemen en verloopt zonder pijn. Ik ben een gelukspieper omdat de behandelingen die ik tot nu toe heb gehad allemaal tot positieve resultaten hebben geleid. Dit zou ook mogelijk moeten worden voor mijn oogmelanoom-collega's.

Daarnaast ben ik een buddy: ik begeleid – vrijwillig en op verzoek – nieuwe patiënten bij het omgaan met deze ziekte.

Dat ik fan ben van Tebentafusp zult u begrijpen. Maar ik schaam me vaak. Omdat het *mij* goed gaat, omdat ik moet zeggen tegen collega-patiënten: sorry, ik maak gebruik van het medicijn en het werkt goed. Omdat ik het erg vind dat *zij* dit medicijn niet krijgen, puur om financiële redenen.

Als buddy maak ik nu de drama's mee die het niet kunnen ontvangen van een broodnodig medicijn teweeg brengt bij patiënten, hun families en hun omgeving. Mensen voelen het als een doodvonnis, hun laatste hoop verdwijnt. Niet alleen ouderen, maar ook jonge patiënten in de bloei van hun leven treffen dit lot. Medici staan met lege handen en het ongeloof bij patiënten is groot.

Ik kan het niet uitleggen in de uren lange gesprekken die ik met patiënten en naasten heb. De vragen waarom, waarom moet ik eerder dood, en het is niet eerlijk, voeren de boventoon. Discussies over het feit dat we in Nederland tonnen aan goede medicijnen vernietigen omdat ze 'over' zijn of niet worden gebruikt “weggegooid geld, zonde”. Woede omdat er misdadigers en moordenaars in privévliegtuigen worden opgehaald “van dat geld zou ik een jaar extra kunnen leven”. Onmacht omdat men zelf geen geld heeft om dit middel te kopen, ondanks privéacties en crowdfunding-pogingen die veel energie kosten. “Hoeveel ben ik waard?”

Nog niet zo heel lang geleden heb ik onderstaande tekst geschreven na de zoveelste discussie, dit in het kader van Positieve Gezondheid. Om het sprankje hoop voor oogmelanomers te blijven behouden. Ik wil hem u niet onthouden.

Mocht u vragen voor me hebben, stel ze gerust. Ik realiseer me terdege dat alle partijen die te maken hebben met Tebentafusp hun eigen belang voorop stellen en keuzes moeten maken.

Maar ik voelde me als individu geroepen een lans te breken voor de slachtoffers in deze: Oogmelanoompatiënten in Nederland. Ik wens u een bevlogen vergadering.

**Ja, ik besta!**

**Mens.**

**Doodgewoon, sociaal, maatschappelijk eenvoudig, een arbeidszaam leven, vrijwilliger,**

**mantelzorger, een beetje simpel misschien of onopvallend.**

**Belastingbetaler, geen schulden, nooit boetes, doorsnee normen en waarden, niet burgerlijk ongehoorzaam, Jan modaal, dus ook een beetje saai.**

**Maar ja; ik besta!**

**Maar dan ook maar nét.**

**Een zeldzame kanker probeert dat bestaan vroegtijdig te ondermijnen en een adequate behandeling is er (nog) niet.**

**Ja, ik besta. Nog steeds.**

**Ik leef met een zeldzame kanker. Die kanker koos mij, ik koos die moeilijke kanker niet. Dankzij wetenschap en techniek is een uitstekende kwaliteit van leven haalbaar met o.a. het nieuwe medicijn Tebentafusp. Niet voor honderdduizenden kankerpatiënten met reguliere kankers en keuze uit een groot aantal goede behandelingen. Nee, dat niet. Maar juist voor die enkele zeldzame patiënt zonder perspectief. Want ook de zeldzamen hebben recht op leven.**

**Ja, ik besta, maar hoe lang nog?**

**Wat is een mensenleven waard? Mijn bestaan waard? En wie bepaald dat?**

**Een oude geschiedenisleraar gaf ons een lesje democratie: "Democratie wordt bepaald door de mening van de meerderheid, maar houdt rekening met de mening van de minderheid".**

**Ja, ik besta.**

**Ik ben een minderheid in de kankerwereld, en wil daar niet voor worden gediscrimineerd!**

**Maar besluit de democratie nu dat ik niet meer mag bestaan?**



Farmacotherapeutisch rapport tebentafusp  
(Kimmtrak®) bij de behandeling van  
leukocytenantigeen (HLA)-A\*02:01-positieve  
volwassen patiënten met een niet-resectabel  
of gemetastaseerd uveamelanoom

Onderdeel van de initiële beoordeling van specialistische  
geneesmiddelen

Datum 16 januari 2024  
Status Definitief

## Colofon

Zaaknummer	2022053179
Volgnummer	2023031495
Contactpersoon	Mevr. drs. M.J.S. de Vries, Secretaris Wetenschappelijke Adviesraad Commissie Geneesmiddelen (WAR-CG) MdeVries@zinl.nl
Auteur(s)	M. Calamia
Afdeling	Sector Zorg, afdeling Pakket



## Inhoud

### **Colofon 1**

### **Afkortingen 5**

### **Samenvatting 7**

#### **1 Inleiding 9**

1.1 Aanleiding 9

1.2 Achtergronden 10

#### **2 Methode systematisch literatuuronderzoek 15**

2.1 Vraagstelling 15

2.2 Zoekstrategie 16

2.3 Selectiecriteria 17

#### **3 Resultaten 19**

3.1 Resultaten literatuursearch 19

3.2 Kenmerken geïncludeerde studies 19

3.3 Gunstige effecten interventie 21

3.4 Ongunstige effecten 29

3.5 Ervaring 34

3.6 Toepasbaarheid 34

3.7 Gebruiksgemak 35

#### **4 Eindbeoordeling 37**

4.1 Bespreking relevante aspecten 37

4.2 Eindconclusie 38

### **Bijlage 1: Zoekstrategie 41**

### **Bijlage 2: Overzicht geïncludeerde studies 42**

### **Bijlage 3a: Overzicht geëxcludeerde studies 43**

### **Bijlage 3b: Overzicht geëxcludeerde studies, meegenomen in overige overwegingen 45**

### **Bijlage 4: Overzicht gebruikte richtlijnen en standaarden 47**

### **Bijlage 5a: Baseline tabel geïncludeerde studies 48**

### **Bijlage 5b: Baseline tabel geëxcludeerde studies, meegenomen in overige overwegingen 50**

### **Bijlage 6: Beoordeling risico op bias 53**

### **Bijlage 7: GRADE evidence profiel 56**

### **Literatuur 61**





## Afkortingen

<b>Afkorting</b>	<b>Omschrijving</b>
BI	Betrouwbaarheidsinterval
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
EAP	Early Access Programma
EMA	European Medicine Agency
EPAR	European public assessment reports
FU	Follow up
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
HLA	Humaan leukocytenantigeen
HR	Hazard ratio
ICI	Immuun checkpoint inhibitor
LDH	Lactaat dehydrogenase
MAIC	Matching-gecorrigeerde indirecte vergelijkingen (Matching-Adjusted Indirect Comparisons)
MCID	Minimaal klinisch relevant verschil (minimal clinically important difference)
mUM	Gemetastaseerd uveamelanoom
Nivo+ipi	Combinatiebehandeling van nivolumab met ipilimumab
RCT	Gerandomiseerd vergelijkend onderzoek
RR	Relatieve risico (risk ratio)
SMD	Gestandaardiseerde gemiddelde verschil (standardized mean difference)
SmPC	Samenvatting van de productkenmerken
TNM	Tumor Node Metastase
2fMAIC	2-fase MAIC



## Samenvatting

In dit farmacotherapeutisch rapport beschrijft Zorginstituut Nederland de inhoudelijke beoordeling van de waarde van tebentafusp (Kimmtrak®) bij de behandeling van leukocytenantigeen (HLA)-A\*02:01-positieve volwassen patiënten met een niet-resectabel of gemetastaseerd uveamelanoom (mUM). Tebentafusp is daarbij vergeleken met behandeling naar keuze van de arts op de criteria gunstige effecten, ongunstige effecten, ervaring, toepasbaarheid en gebruiksgemak. Zorginstituut Nederland heeft zich hierbij laten adviseren door haar Wetenschappelijke Adviesraad (WAR).

In de Nederlandse richtlijnen voor niet-resectabel of mUM, die op de Britse richtlijnen van de NICE zijn gebaseerd, wordt buiten tebentafusp geen standaardbehandeling aangewezen in mUM. In de praktijk worden patiënten, in afwezigheid van de EAP van tebentafusp, aanbevolen deel te nemen aan klinische onderzoek of behandeld te worden met de behandeling naar keuze van de arts. Omdat patiënten behandeld zouden worden met behandeling naar keuze van de arts, waaronder in enkele gevallen nivolumab in combinatie met ipilimumab, wordt de vergelijking met deze combinatiebehandeling ook meegenomen in de PICO.

Voor de vergelijking tussen tebentafusp vs behandeling naar keuze van de arts vormt Hassel et al. 2023 de basis voor de beoordeling. In de open-label, fase 3, gerandomiseerde studie (n=378) werd tebentafusp vergeleken met behandeling naar keuze van de behandelende arts (monotherapie van pembrolizumab, ipilimumab of dacarbazine).

Op grond van Hassel et al. 2023 resulteert tebentafusp waarschijnlijk in een klinisch relevante overlevingswinst van 4,7 maanden (HR 0,68 [95% BI: 0,54-0,87;  $P < 0,001$ ]) ten opzichte van behandeling naar keuze van de behandelende arts. Het resulteert daarentegen waarschijnlijk in een klinisch relevante verhoging van de incidentie interventiegerelateerde graad 3-5 ongunstige effecten. Door de zeer lage kwaliteit van bewijs is het onzeker of tebentafusp leidt tot een verminderd percentage stakers als gevolg van ongunstige effecten.

Voor de vergelijking tussen tebentafusp vs nivolumab in combinatie met ipilimumab vormt de IPTW-analyse van Piulats et al. 2023 de basis voor de beoordeling van OS. De overige uitkomstmaten werden beoordeeld op basis van een naïeve indirecte vergelijking tussen de twee behandelingen, gebruikmakend van de gegevens uit Hassel et al. 2023 voor tebentafusp en Piulats et al. 2021 voor nivolumab in combinatie met ipilimumab.

Hoewel de puntschatter van het verschil in kans op sterfte HR 0,52 (95% BI: 0,35-0,78) ten opzichte van nivolumab in combinatie met ipilimumab onder de klinische relevantiegrens ligt (0,7), is het effect op sterfte onzeker door de zeer lage kwaliteit van bewijs. Het is ook onzeker of tebentafusp resulteert in een verlaging van de incidentie interventiegerelateerde graad 3-5 ongunstige effecten. Daarentegen resulteert tebentafusp mogelijk in een aanzienlijke verlaging van het percentage stakers als gevolg van ongunstige effecten.

De EPAR beschrijft dat er, op basis van EORTC-QLQ-C30 en EQ-5D, 5L scores, geen significant verschil werd gevonden in de kwaliteit van leven tussen de tebentafusp- en controle-arm van de registratiestudie van tebentafusp (Hassel et al. 2023).

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 bij leukocytenantigeen (HLA)-A\*02:01-positieve volwassen patiënten met een niet-resectabel of gemetastaseerd uveamelanoom voldoet daarom aan de stand van de wetenschap en praktijk.

*De bespreking van dit farmacotherapeutisch rapport is door de Wetenschappelijke Adviesraad van Zorginstituut Nederland afgerond in haar vergadering van 15 januari.*

# 1 Inleiding

## 1.1 Aanleiding

Zorginstituut Nederland beoordeelt in dit rapport de waarde van tebentafusp bij leukocytenantigeen (HLA)-A\*02:01-positieve volwassen patiënten met een niet-resectabel of gemetastaseerd uveamelanoom t.o.v. de standaard- of gebruikelijke behandeling.

<b><i>tebentafusp (Kimmtrak®), concentraat voor oplossing voor infusie<sup>[1]</sup></i></b>
<b><i>Geregistreerde indicatie:</i></b> Tebentafusb is geïndiceerd als monotherapie voor de behandeling van humaan leukocytenantigeen (HLA)-A*02:01-positieve volwassen patiënten met een niet-resectabel of gemetastaseerd uveamelanoom
<b><i>Claim van de registratiehouder:</i></b> Tebentafusp heeft een therapeutische meerwaarde ten opzichte van nivolumab- ipilimumab in HLA-A*02:01-positieve volwassen patiënten met een niet-resectabel of gemetastaseerd uveamelanoom
<b><i>Doseringsadvies:</i></b> De aanbevolen dosis tebentafusp is 20 microgram op dag 1, 30 microgram op dag 8, 68 microgram op dag 15 en daarna 68 microgram eenmaal per week (zie rubriek 6.6). De behandeling met tebentafusp moet worden voortgezet zolang de patiënt er klinisch voordeel van heeft en er geen onaanvaardbare toxiciteiten optreden. Voor behandeling met tebentafusp moet het HLA-A*02:01-genotype bepaald zijn met een gevalideerde assay voor HLA-genotypering.
<b><i>Samenstelling:</i></b> Eén injectieflacon van 0,5 ml bevat 100 microgram tebentafusp, overeenkomend met een concentratie van 200 mcg/ml vóór verdunning
<b><i>Werkingsmechanisme:</i></b> Tebentafusp is een bispecifiek fusie-eiwit dat bestaat uit een T-celreceptor (TCR; doeldomein), gefuseerd met een antistoffragment dat zich richt op CD3 (differentiatiecluster 3; effectordomein). Het TCR-uiteinde bindt met hoge affiniteit aan een gp100-peptide dat door humaan leukocytenantigeen-A*02:01 (HLA-A*02:01) wordt gepresenteerd op het celoppervlak van tumorcellen van het uveamelanoom, en het effectordomein bindt aan de CD3-receptor op de polyklonale T-cel. Wanneer het TCR-doeldomein van tebentafusp aan uveamelanoomcellen bindt en het CD3-effectordomein aan polyklonale T-cellen bindt, wordt er een immuunsynaps gevormd. Deze immuunsynaps leidt tot doelwitverandering en activering van polyklonale T-cellen, ongeacht hun natieve TCR-specificiteit. Door tebentafusp geactiveerde polyklonale T-cellen geven inflammatoire cytokinen en cytolytische eiwitten af, wat leidt tot directe lysis van tumorcellen van het uveamelanoom.
<b><i>Bijzonderheden:</i></b> Tebentafusb is op 1 april 2022 geregistreerd in Europa voor de behandeling van HLA-A*02:01-positieve volwassen patiënten met een niet-resectabel of gemetastaseerd uveamelanoom. Tebentafusp is in de sluis voor dure geneesmiddelen geplaatst. Ook wordt het momenteel onderzocht in <i>molecular relapsed disease</i> (moleculair recidive ziekte) melanoom en gevorderd non-oculair melanoom als monotherapie of in combinatie met pembroluzimab. De resultaten van de primaire analyses worden respectievelijk verwacht in 2025 en 2026.

## 1.2 Achtergronden

### 1.2.1 Aandoening

Melanoom is een tumor die voortkomt uit melanocyten die zich op verschillende plekken in het lichaam bevinden, waaronder de huid, verscheidene slijmvliezen en het oog (uvea, conjunctiva, ooglid, oogkas). Van de melanomen in- en rond het oog komen 83% van de gevallen voor in het uvea, wat overeenkomt met 3%-5% van alle melanomen.<sup>[2, 3]</sup> Ondanks het kleine aandeel is uveamelanoom verantwoordelijk voor 13% van de sterftegevallen ten gevolge van melanoom.<sup>[4]</sup> Het uvea is de gepigmenteerde middelste laag van het oog en bestaat uit de iris het het straalvormig lichaam (corpus ciliare) en het vaatvlies (choroidea).<sup>[5]</sup> Uveamelanoom ontstaat voornamelijk de choroidea (90%) maar kan ook in de iris (3%-5%) en het corpus ciliare ontstaan (5%-8%).<sup>[2, 3]</sup>

Belangrijke risicofactoren voor het ontwikkelen uveamelanoom zijn lichte ogen, blanke huid, oculaire melanocytose, dysplastische naevus-syndroom en BAP1-mutaties.<sup>[3]</sup> BAP1 is betrokken bij het herstel van door UV-licht beschadigd DNA. Ook reguleert BAP1 accumulatie van andere eiwitten die betrokken zijn bij het herstel van beschadigd DNA (BRCA1, RAD51, en RPA). Door mutaties in het gen, dat op het chromosoom 3p ligt, kan BAP1 het zijn tumor-suppressieve activiteit verliezen. Inactieve BAP1 mutaties zijn aanwezig in 47% van patiënten met een primaire uveamelanoom diagnoses en 84% van de patiënten met gemetastaseerd uveamelanoom (mUM).<sup>[6]</sup> Mutaties in andere genen als GNAQ, GNA11, SF3B1 en EIF1AX zijn ook betrokken bij de pathofysiologie van UM. Gemuteerde GNAQ/GNA11 genen zijn gerapporteerd in 83% van de patiënten met uveamelanoom en tot 94% in gemetastaseerd UM. Mutaties in de SF3B1 en EIF1AX genen worden juist in mindere mate geassocieerd met metastasen.<sup>[3]</sup>

### 1.2.2 Symptomen en ernst

Symptomen die voorkomen bij uveamelanoom zijn wazig zien, fotopsie, vitreous floaters (glasvochttroebeling of myodesopsie) gezichtsveldverlies zichtbare tumor, pijn en metamorfopsie.<sup>[2]</sup>

30% van de patiënten zijn asymptomatisch bij diagnose en in ongeveer een derde van de gevallen wordt het melanoom per toeval ontdekt bij controle voor andere oogandoeningen.<sup>[2]</sup> Uveamelanoom van het corpus ciliare wordt vaak pas laat gediagnostiseerd omdat de laesie zich achter de iris bevindt en pas symptomen ervaart als de laesie groter van omvang is. Uveamelanoom van de iris zijn bij diagnose kleiner en worden op een jongere leeftijd ontdekt. Mogelijk leiden deze factoren tot een vijf- tot tienmaal lagere mortaliteit dan uveamelanoom van het corpus ciliare en het choroidea.<sup>[2]</sup>

Ongeveer 50% van de UM-patiënten ontwikkelt op termijn metastasen.<sup>[7]</sup> Metastasen vinden voornamelijk plaats in de lever, maar kunnen ook plaatsvinden in de longen en botten. Symptomen die voorkomen bij levermetastasen zijn opgezette lever, buikpijn, misselijkheid en braken, verminderde eetlust, vermoeidheid, gewichtsafname of -toename door vasthouden van vocht geelzucht. Bij longmetastasen komen symptomen voor als (hardnekkige) hoest, soms met bloedzijn, kortademigheid en terugkomende longontsteking.<sup>[7]</sup>

De stadiëring (I-IV) van uveamelanoom vindt plaats volgens het Tumor-Node-Metastase (TNM) systeem op basis van de omvang (T1-T4) en plek (iris, choroidea of corpus ciliare) van de laesie en de aanwezigheid van metastasen in lymfeknopen (N0-N1) of andere organen (M0-M1).<sup>[3]</sup> Na diagnose wordt het gehele lichaam (borst, buik en bekken) van patiënten onderzocht door middel van een CT scan of

PET CT scan om het stadium van het melanoom vast te stellen.<sup>[8]</sup> De prognose van mUM wordt vastgesteld met behulp van de volgende prognostische variabelen: Metastatic Tumour Burden (plek van metastasen, diameter en aantal), lactaat dehydrogenase (LDH), alkalische fosfatase (ALP), gamma-glutamyltransferase (GGT), bilirubine, aan- of afwezigheid van ascites, geslacht, leeftijd, ECOG performance status, ziektevrije overleving (*disease free survival*) na definitieve primaire therapie.<sup>[8]</sup>

De 10-jaarsoverleving van uveamelanoom is gemiddeld ongeveer 75%.<sup>[9]</sup> Daarentegen is de overleving afhankelijk van het stadium bij diagnose. Zo daalt de 10-jaarsoverleving van 92% voor een T1 laesie naar 57% voor een T4 laesie bij diagnose. Ook daalt de overlevingskans sterk zodra er sprake is van metastasen. De mediane overleving in patiënten met mUM is ongeveer 13 maanden, met een 2-jaars overlevingskans van 8%.<sup>[3]</sup>

### 1.2.3 *Prevalentie en incidentie*

De 10-jaars prevalentie van uveamelanoom bedroeg in 2015 1370 personen. Tussen 2010 en 2015 bedroeg de incidentie van uveamelanoom ongeveer 205 patiënten per jaar en volgens de Nederlandse Kanker Registratie kregen in 2019 241 patiënten de diagnose uveamelanoom.<sup>[10, 11]</sup> De helft van de patiënten zullen naar verwachting metastasen ontwikkelen, resulterend in ongeveer 120 nieuwe diagnoses per jaar.<sup>[11]</sup> Het deel van de mUM patiënten dat HLA-A\*02:01 positief is, is niet bekend. Wel is bekend dat tot 50% van het Kaukasische ras en 30-40% van de Oost-Aziaten positief is voor het allel.<sup>[12, 13]</sup>

Anderzijds is door de beroepsgroep aangegeven dat in het EAP ongeveer 50 patiënten behandeld zijn met tebentafusp. Omdat in HLA-A\*02:01 positieve patiënten tebentafusp de voorkeur had is het mogelijk dat er gemiddeld 25 tot 30 nieuwe patiënten zijn per jaar. Het is echter niet duidelijk of dit daadwerkelijk alle HLA-A\*02:01 positieve mUM patiënten in Nederland betreft.

De gemiddelde leeftijd bij primaire diagnose van uveamelanoom is 61,4 jaar.<sup>[14]</sup> De mediane leeftijd bij diagnose is 62 jaar, hoewel de meeste diagnoses plaatsvinden tussen de 70 en 79 jaar.<sup>[3]</sup>

### 1.2.4 *Standaardbehandeling of gebruikelijke behandeling* Uveamelanoom landelijke richtlijn (2017), IKNL

De Nederlandse richtlijnen voor uveamelanoom zijn gebaseerd op de in 2015 gepubliceerde Britse richtlijnen<sup>[10]</sup>: Uveal Melanoma UK National Guidelines.<sup>[8]</sup>

Behandelopties voor primaire uveamelanoom zijn radio-, thermo- of fotherapie en chirurgische resectie. Er bestaat tussen deze behandelopties geen voorkeursbehandeling op basis van de overlevingswinst.<sup>[8]</sup> mUM is in de regel niet te genezen en wordt in de regel palliatief behandeld.<sup>[15]</sup> mUM patiënten worden aanbevolen deel te nemen aan klinische studies door een gebrek aan voorkeursbehandeling. Verder worden patiënten behandeld met behandelingen naar keuze van de arts.<sup>[8]</sup>

De Nederlandse beroepsgroep geeft aan dat de Nederlandse richtlijnen (lees de Britse richtlijnen) voor uveamelanoom verouderd is en dat er een ESMO/EURACAN richtlijn verwacht wordt. Ook geeft de beroepsgroep aan dat de publicatie van Tong et al. 2021 de behandeling van mUM in de Nederlandse praktijk beschrijft:<sup>[4]</sup>

- Voor levermetastasen worden lever-gerichte therapieën, waaronder chirurgische resectie en thermale ablatie, trans-arteriële chemo-embolisatie en percutane leverperfusie toegepast. Van deze behandelopties geeft de chirurgische resectie en thermale ablatie de beste overlevingswinst en kunnen



bij een groep patiënten potentieel curatief zijn. Om in aanmerking te komen moeten patiënten kleine (<3 cm) en een beperkt aantal (1-3) niet diffuse levermetastasen hebben. Door deze criteria zullen minder dan 10% van de patiënten met levermetastasen in aanmerking komen voor deze behandeling.

- Chemotherapeutica hebben doorgaans geen rol in de behandeling van mUM.
- *Targeted* (doelgerichte) therapie heeft ondanks veelbelovende resultaten in de preklinische setting in de praktijk nog geen relevante resultaten aangetoond.
- Immunotherapie, waaronder *immune checkpoint inhibitors* (immuuncheckpoint-remmers<sup>[16]</sup>) als ipilimumab (CTLA-4 antilichaam) en nivolumab of pembrolizumab (PD-1/PD-L1-antilichamen) zijn als monotherapie niet effectief gebleken, in tegenstelling tot andere melanomen. Combinatietherapie van ipilimumab met nivolumab geeft vooralsnog de hoogste responspercentages (11%-21%).
- Over andere immunotherapiën (zoals tebentafusp) en behandeling met 'tumor infiltrating lymphocytes' wordt in Tong et al. 2021 geschreven dat ze momenteel worden onderzocht en dat dat er veelbelovende resultaten worden verwacht.

In Nederland kunnen HLA-A\*02:01 positieve patiënten in aanmerking komen voor behandeling met tebentafusp via een *Early Access Program* (EAP). De behandeling verloopt via het LUMC. Exclusiecriteria voor behandeling met tebentafusp zijn instabiele- of onbehandelde hersenuitzaaiingen, actieve- of onlangs ontvangen andere behandelingen en een actieve virale infectie zoals HIV of Hepatitis B/C.<sup>[17]</sup> De beroepsgroep heeft aangegeven dat tebentafusp de voorkeur zou hebben boven de andere therapeutische opties bij HLA-A\*02:01 positieve patiënten.

Op basis van de richtlijnen en beschikbare literatuur wordt geen standaardbehandeling aangewezen naast tebentafusp. Omdat er geen standaardbehandeling beschikbaar is voor patiënten met een niet-resectabel of mUM worden patiënten geadviseerd om deel te nemen aan klinisch onderzoek. Sinds het starten van het EAP heeft behandeling met tebentafusp de voorkeur. Nivolumab en ipilimumab wordt sporadisch toegepast maar is niet bewezen effectief in niet-resectabel of mUM. Deze combinatiebehandeling is niet geregistreerd voor de indicatie.

Een vergelijking met de gebruikelijke behandeling is aan de orde als er geen standaardbehandeling is. Het gaat dan om de behandeling die het vaakst wordt toegepast bij de gedefinieerde doelgroep, en waar op dat moment in de dagelijkse praktijk de meeste ervaring mee is. De beroepsgroep geeft aan dat nivolumab in combinatie met ipilimumab eventueel wordt gegeven aan fitte patiënten met een lage tumor load en een normaal LDH. Daarentegen beschrijft de beroepsgroep dat patiënten hierbij wel geïnformeerd worden over de lage kans op respons en hoge kans op bijwerkingen. Vóór de start van het EAP van tebentafusp werd nivolumab in combinatie met ipilimumab ingezet door een gebrek aan behandelopties. De toepassing werd gebaseerd op basis van de werking in melanoom.<sup>[18, 19]</sup> Echter, er is een gebrek aan bewijslast voor de toepassing in uveamelanoom. Sinds het EAP van tebentafusp zijn nog maar enkele patiënten behandeld met de combinatiebehandeling van nivolumab en ipilimumab.

De beroepsgroep geeft aan dat in de praktijk blijkt dat er geen overlevingswinst is bij behandeling met nivolumab in combinatie met ipilimumab. Uitgaande van de hierboven genoemde argumenten wordt nivolumab in combinatie met ipilimumab niet gezien als de gebruikelijke behandeling. Tebentafusp wordt daarom vergeleken met behandeling naar keuze van de arts. Omdat patiënten, in afwezigheid van de EAP van tebentafusp, behandeld zouden worden met behandeling naar keuze van de

arts, waaronder in enkele gevallen nivolumab in combinatie met ipilimumab, wordt de vergelijking met deze combinatiebehandeling ook meegenomen.



## 2 Methode systematisch literatuuronderzoek

### 2.1 Vraagstelling

Voldoet tebentafusp (Kimmtrak®) bijleukocytenantigeen (HLA)-A\*02:01-positieve volwassen patiënten met een niet-resectabel of gemetastaseerd uveamelanoom aan de stand van de wetenschap en praktijk?

#### 2.1.1 PICO

Tabel 1 PICO

Patiëntenpopulatie	leukocytenantigeen (HLA)-A*02:01-positieve volwassen patiënten met een niet-resectabel of gemetastaseerd uveamelanoom
Interventie	Tebentafusp
Controle-interventie	Behandeling naar keuze van de arts Ook wordt de vergelijking met nivolumab in combinatie met ipilimumab meegenomen omdat dit in enkele gevallen gegeven wordt.
Cruciale uitkomsten	Algehele overleving Kwaliteit van leven Ernstige interventie gerelateerde ongunstige effecten Stakers vanwege interventie gerelateerde ongunstige effecten
Relevante follow-up duur	Een minimale follow-up van 13 maanden is gewenst op basis van de geobserveerde mediane overleving van de huidige beschikbare behandelingen. <sup>[3]</sup>
Studiedesign	Er is sprake van een zeer zeldzaam indicatiegebied met een hoge mortaliteit. Uit de passend onderzoeksvragenlijst komt naar voren dat gerandomiseerd onderzoek met een controlegroep wenselijk en haalbaar is. Daarentegen was een gerandomiseerd onderzoek met nivolumab in combinatie met ipilimumab niet haalbaar omdat er ten tijden van het opstellen van de pivotal studie er geen evidence was voor nivolumab in combinatie met ipilimumab in uveamelanoom. Daarentegen is, gezien de mortaliteit van de aandoening, controle met placebo niet ethisch verantwoord. In een rug tegen de muur situatie kunnen verschillende behandelingen uitgetoet worden. Hierdoor is behandeling met behandeling naar keuze van de arts acceptabel. Blinding is met name van belang bij interpretatie van kwaliteit van leven parameters. Een open-label studieopzet kan acceptabel zijn indien de cruciale uitkomsten geblindeerd beoordeeld worden en OS wordt meegenomen als primair/secundair eindpunt.

--	--

### 2.1.2

#### *Uitkomstmaten en klinische relevantiegrenzen*

##### Algehele overleving

Een cruciale uitkomstmaat voor effectiviteit is de overlevingsduur. De voorkeur gaat uit naar het meten van algehele overleving (OS).

Indien er geen conclusie getrokken kan worden aan de hand van OS gegevens kan de progressievrije overleving (PFS) gebruikt worden. De PFS is gedefinieerd als tijd van randomisatie tot hetzij ziekteprogressie hetzij overlijden ongeacht oorzaak. De PFS is een surrogaat uitkomstmaat voor OS. Ziekteprogressie dient radiologisch te worden bepaald middels de RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) criteria. De correlatie tussen PFS en OS is onduidelijk in mUM maar lijkt in gevorderd melanoom zwak te zijn<sup>[20]</sup>, hoewel verschillende resultaten gezien werden bij behandeling met PD-1 inhibitors.<sup>[21, 22]</sup> Het is onduidelijk of er een sterke correlatie tussen PFS en OS is in mUM.

Als OS gegevens matuur zijn en een conclusie getrokken kan worden aan de hand van OS gegevens wordt de PFS niet meegenomen als een cruciale uitkomstmaat.

*Klinische relevantiegrens:* De door de cieBOM van de NVMO opgestelde PASKWIL-criteria voor palliatieve behandeling van solide tumoren met een mediane OS van >12 maanden in de controlegroep worden gehanteerd. Als klinische relevantiegrens voor de winst op OS dan wel PFS geldt een absoluut effect van meer dan 16 weken **en** een relatief effect in de vorm van een hazard ratio (HR) lager dan 0,7.<sup>[23]</sup>

##### Kwaliteit van leven

Kwaliteit van leven wordt beschouwd als een cruciale uitkomstmaat. Voor de algehele kwaliteit van leven zijn diverse instrumenten beschikbaar zoals de EQ-5D. Hierin wordt de levenskwaliteit beoordeeld in vijf domeinen (mobiliteit, zelfzorg, gebruikelijke activiteiten, pijn/ongemak en angst/depressie). Voor kanker-specifieke kwaliteit van leven zijn instrumenten beschikbaar zoals de European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality-of-Life Questionnaire–Core 30 (EORTC QLQ-C30). De QLQ-C30 geeft scores van 0-100 op de schalen functioneren, symptomen en algehele kwaliteit van leven, waarbij een hogere score respectievelijk duidt op beter functioneren, meer symptomen/problemen, en betere algehele kwaliteit van leven.<sup>[24, 25]</sup>

##### Incidentie interventie gerelateerde ernstige ongunstige effecten

De incidentie van interventie gerelateerde ernstige ongunstige effecten (*treatment-related serious adverse events*) wordt beschouwd als cruciale uitkomstmaat. Daarnaast wordt een overzicht gegeven van de meest frequent voorkomende (ernstige) ongunstige effecten.

##### Percentage stakers vanwege interventiegerelateerde ongunstige effecten

Het aantal patiënten wat de behandeling staakt vanwege interventiegerelateerde ongunstige effecten wordt tevens beschouwd als een cruciale uitkomstmaat.

Voor de uitkomstmaten waarvoor een 'minimaal klinisch relevant verschil' (MCID) ontbreekt, hanteren we de volgende waarden als uitgangspunt: effect size van 0.5 meer of minder (matig tot redelijk effect) wat gelijk staat aan een relatief risico (RR en HR) van 0,75 of 1,25, en een gestandaardiseerde gemiddelde verschil (SMD) van 0,5.

### 2.2

#### **Zoekstrategie**

Voor het verkrijgen van relevante gegevens uit wetenschappelijk onderzoek heeft het Zorginstituut in december 2023 een literatuursearch gedaan naar publicaties

over tebentafusp en nivolumab in combinatie met ipilimumab bij uveamelanoom. De exacte zoekstrategie is weergegeven in bijlage 1.

Verder is bij de beoordeling 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).

### 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.

Het volgende inclusiecriteria is gebruikt bij de selectie van artikelen:

- Gerandomiseerde vergelijkende studies
- In afwezigheid van gerandomiseerde vergelijkende studies worden ook enkel-armige klinische studies geïnccludeerd
- Indirecte vergelijkingen

De volgende exclusiecriteria zijn gebruikt bij de selectie van artikelen:

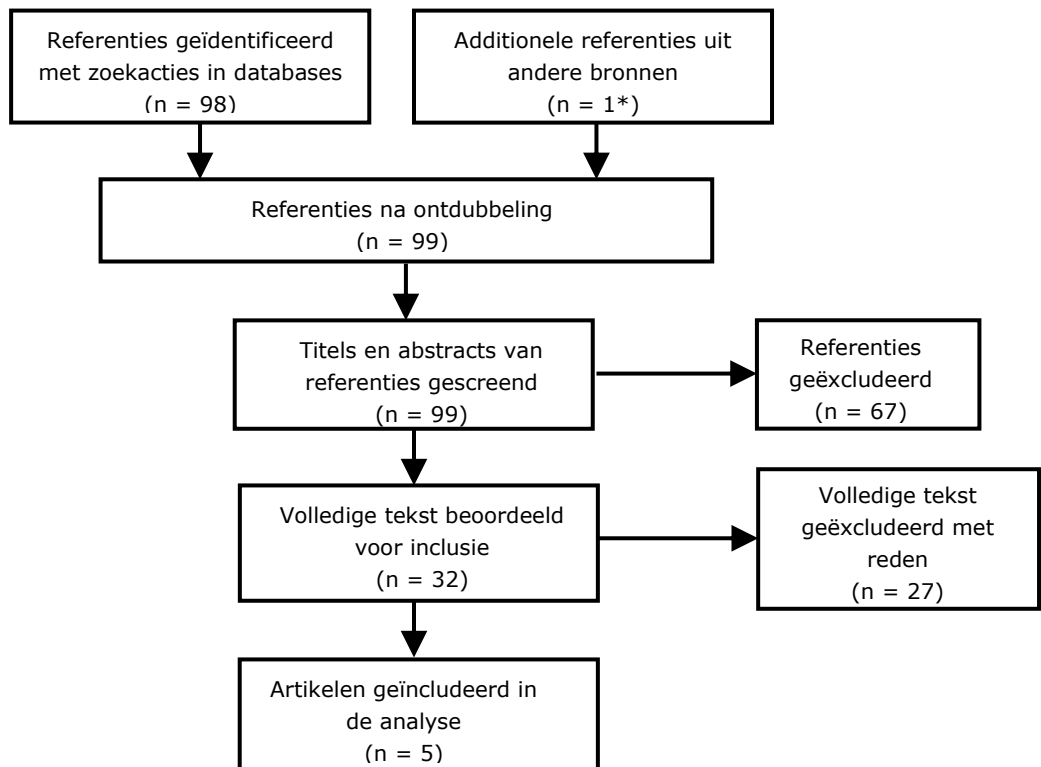
- Fase 1 en retrospectieve studies en case reports/series
- Congresbijdragen
- Niet-Engelstalige artikelen



## 3 Resultaten

### 3.1 Resultaten literatuursearch

De zoekstrategie resulteert in 99 referenties, waarvan 5 gepubliceerde studies voldeden aan de inclusiecriteria. De hierna volgende PRISMA flowchart geeft het selectieproces weer.



\*EPAR van tebentafusp

De kenmerken van de geselecteerde studies zijn weergegeven in bijlage 2. De geëxcludeerde studies zijn weergegeven in bijlage 3. De geïncludeerde richtlijnen en overige bronnen zijn weergegeven in bijlage 4.

### 3.2 Kenmerken geïncludeerde studies

Tebentafusp werd vergeleken met behandeling naar keuze van de behandelende arts in IMCgp100-202.<sup>[26, 27]</sup> Deze studie vormt de basis voor de beoordeling van tebentafusp vergeleken met behandeling naar keuze van de arts. Er is één indirecte vergelijkende studie beschikbaar waarin tebentafusp vergeleken werd met nivolumab in combinatie met ipilimumab (Piulats et al. 2023)<sup>[28]</sup>, welke aanvullend is meegenomen in de beoordeling.

*Tebentafusp vs behandeling naar keuze van de behandelende arts*

In één open-label, fase 3, gerandomiseerde studie (IMCgp100-202; n=378) werd tebentafusp vergeleken met behandeling naar keuze van de behandelende arts in volwassen patiënten met HLA-A\*02:01-positieve mUM zonder voorgaande behandellijnen (Hassel et al. 2023).<sup>[26, 27]</sup> Patiënten met een minimale levensverwachting van 3 maanden en een ECOG status  $\leq 1$  werden geïncludeerd. Patiënten werden respectievelijk in een 2:1 verhouding gerandomiseerd in de tebentafusp-(n=252) of controle-arm (n=126). Behandeling naar keuze van de



behandelende arts bestond uit monotherapie van immunotherapie (pembrolizumab 81,8%, ipilimumab 12,7%) of chemotherapie (dacarbazine 5,6%). De randomisatie werd gestratificeerd op basis van de LDH-waarde (LDH-waarde >bovengrens normaalwaarde of LDH-waarde ≤bovengrens normaalwaarde). Analyses werden uitgevoerd in de in de *intention to treat* (ITT) populatie, oftewel alle patiënten die gerandomiseerd werden in een behandelarm. Na de eerste interim analyse (cut-off datum: 13 oktober 2020), waarin statistisch significant voordeel van tebentafusp werd vastgelegd in de algehele overleving, werd cross-over van de controle-arm naar de tebentafusp-arm toegestaan. Er werd niet gespecificeerd of bij een patiënt progressie aangetoond moest zijn om cross-over toe te staan.

Het primaire eindpunt was de OS en secundaire eindpunten waren onder anderen *complete response* (CR), *partial response* (PR), *objective response* (OR) en PFS. Van de populatie in de tebentafusp-arm bedroeg de mediane leeftijd 64 jaar, had 5% geen levermetastasen, had 76% een ECOG-status 0 en was de mediane tijd sinds primaire diagnose 3,0 jaar. Nathan et al. 2021 beschrijft de eerste vooraf geplande interim analyse (60% informatiefraction) van de studie.<sup>[26]</sup> Hassel et al. 2023 beschrijft de resultaten na een follow-up van drie jaar.<sup>[27]</sup>

#### *Nivolumab in combinatie met ipilimumab*

In één enkelarmige, fase 2 studie (GEM-1402; n=52) werd nivolumab in combinatie met ipilimumab onderzocht in meerdere centra in Spanje bij volwassen patiënten met mUM zonder voorgaande behandelingslijnen (Piulats et al. 2021).<sup>[29]</sup> Geïnccludeerde patiënten ontvingen gedurende 12 weken combinatietherapie van nivolumab en ipilimumab, gevolgd door nivolumab monotherapie tot ziekteprogressie, onacceptabele ongunstige effecten of terugtrekking uit de studie door de patiënt. De ITT populatie werd geanalyseerd. De primaire uitkomstmaat was OS na 12 maanden en de secundaire uitkomstmaten waren onder anderen CR, PR en PFS. Van de geïnccludeerde ITT populatie bedroeg de mediane leeftijd 59 jaar, had 21,2% geen levermetastasen en had 85% een ECOG-status 0.<sup>[29]</sup>

#### *Indirecte vergelijking van tebentafusp en nivolumab in combinatie met ipilimumab*

In Piulats et al. 2023 werd de algehele overleving van tebentafusp en pembrolizumab indirect vergeleken met nivolumab in combinatie met ipilimumab met behulp van de hierboven beschreven studies van tebentafusp (Hassel et al. 2023) en nivolumab in combinatie met ipilimumab (Piulats et al. 2021).<sup>[28]</sup> Omdat de vergelijking tussen pembrolizumab en de nivolumab en ipilimumab combinatiebehandeling buiten de scope van deze beoordeling valt wordt hier met name de vergelijking tussen tebentafusp en nivolumab in combinatie met ipilimumab beschreven. In de indirecte vergelijking werd de meest recente individuele patiënt data gebruikt bij een mediane follow-up van 43,3 maanden voor tebentafusp en 35 maanden voor nivolumab in combinatie met ipilimumab. Er werd een op propensity score-gebaseerde *inverse probability of treatment weighting* (IPTW; inverse waarschijnlijkheid van behandelingsweging) analyse uitgevoerd waarin de volgende covariabelen meegenomen werden: leeftijd, geslacht, baseline LDH waarde (≤ of > bovengrens normaalwaarde), baseline ALP waarde (≤ of > bovengrens normaalwaarde), plek van metastase (alléén hepatisch, alléén extrahepatisch, zowel hepatisch als extrahepatisch), ECOG performance status (0 of ≥1) en tijd sinds primaire diagnose van metastase. In de EPAR van tebentafusp worden deze covariabelen beschreven als *key prognostic factors*. Alleen patiënten met volledige gegevens over de meegenomen covariabelen werden geïnccludeerd (tebentafusp: n=240, nivolumab in combinatie met ipilimumab: n=45).

Er werd gebruik gemaakt van de *average treatment effect* (ATT) benadering. Bij ATT worden propensity scores, die geschat worden met behulp van multivariabele logistische regressie van de baseline patiëntkarakteristieken, getransformeerd in

ATT-*weights* die aan het cohort van nivolumab in combinatie met ipilimumab toegewezen werden. Met behulp van deze methode wegen patiënten uit de nivolumab in combinatie met ipilimumab populatie die meer overeenkomen met de tebentafusp populatie zwaarder mee (hoge propensity score). Alle patiënten uit de tebentafusp groep hebben een weging van 1.

Vergeleken met nivolumab in combinatie met ipilimumab had relatief gezien maar een klein deel van de patiënten uit de tebentafusp-arm alléén extrahepatische metastasen (respectievelijk 22,2% vs 3,8%). Om deze reden werden er twee alternatieve analyses uitgevoerd om de covariabele van de plek van metastasen te definiëren: gepoolde categorieën van de ziektelocatie (alleen hepatisch, alle extrahepatische [alleen gepoolde extrahepatische plus hepatische en extrahepatisch]) en grootste gemetastaseerde leverlaesie ( $\leq 3$  cm,  $>3$  cm, geen leverlaesies).

Er werden afzonderlijke modellen aangepast voor de vergelijking van tebentafusp met nivolumab in combinatie met ipilimumab en de vergelijking van pembrolizumab versus nivolumab plus ipilimumab. Hierbij werd de waarschijnlijkheid gemodelleerd dat een patiënt in de analysepopulatie werd behandeld met tebentafusp (in de tebentafusp-studie in plaats van de studie van nivolumab in combinatie met ipilimumab), waarbij de propensity-score de waarschijnlijkheid vertegenwoordigde om te worden behandeld met tebentafusp.

Het primaire eindpunt van de analyse was de OS van tebentafusp vergeleken met nivolumab in combinatie met ipilimumab. Het secundaire eindpunt was de OS van pembrolizumab vergeleken met nivolumab in combinatie met ipilimumab.

Het protocol van de analyse en de geïncludeerde covariabelen werden voorafgaand aan het uitvoeren van de analyse vastgesteld. Na correctie van de covariabelen waren behandelarmen van tebentafusp en nivolumab in combinatie met ipilimumab vergelijkbaar met elkaar (zie bijlage 5b).

Bijlage 5a en 5b geven een overzicht van de baselinekenmerken van de geïncludeerde studies.

### 3.3 **Gunstige effecten interventie**

Het risico op bias van de studies is beoordeeld aan de hand van een vragenlijst passend bij de onderzoeksopzet. In dit rapport is de volgende checklist gebruikt: Cochrane risk of bias tool (voor de vergelijking tussen tebentafusp en behandeling naar keuze van de behandelende arts) en de Newcastle Ottawa scale (voor de IPTW-analyse [OS] en naïeve indirecte vergelijking [overige uitkomstmaten] tussen tebentafusp en nivolumab in combinatie met ipilimumab). De Newcastle Ottawa scale wordt toegepast bij indirecte vergelijking van cohort studies. Hoewel Hassel et al. 2023 een RCT is wordt voor de indirecte vergelijking één arm uit de RCT vergeleken met een extern cohort uit een enkelarmige studie, waardoor deze risk of bias tool in deze vergelijking toegepast wordt.

De beoordeling van het risico op bias staat in bijlage 8. De effecten van de interventie en de kwaliteit van de evidence zijn samengevat in het *GRADE evidence* profiel (bijlage 7). De kwaliteit van de evidence is beoordeeld aan de hand van de GRADE methode. Bij GRADE wordt de kwaliteit van bewijs per uitkomstmaat bepaald, en is, naast risk of bias, een aantal factoren van belang: inconsistentie, indirect bewijs, onnauwkeurigheid en publicatiebias. Wanneer één of meer van deze factoren aanwezig zijn, kan de kwaliteit van bewijs met één of twee niveaus per uitkomstmaat worden verlaagd. Dit resulteert in een gradering van de kwaliteit van bewijs: deze kan hoog, redelijk, laag of zeer laag zijn.

Voor de vergelijking tussen tebentafusp vs behandeling naar keuze van de arts vormt Hassel et al. 2023 de basis voor de beoordeling van alle uitkomstmaten.

Voor de vergelijking tussen tebentafusp vs nivolumab in combinatie met ipilimumab vormt de IPTW-analyse van Piulats et al. 2023 de basis voor de beoordeling van OS. De overige uitkomstmaten werden beoordeeld op basis van een naïeve indirecte vergelijking tussen de twee behandelingen, gebruikmakend van de gegevens uit Hassel et al. 2023 voor tebentafusp en Piulats et al. 2021 voor nivolumab in combinatie met ipilimumab.

## OS

*Tebentafusp vs behandeling naar keuze van de behandelende arts (pembrolizumab, ipilimumab, of dacarbazine monotherapie) (Hassel et al. 2023)<sup>[27]</sup>*

De mediane OS van tebentafusp bedroeg 21,6 maanden (95% betrouwbaarheidsinterval [BI]: 19,0-24,3) vs. 16,9 maanden (95% BI: 12,9-19,5) in de controle-arm na een mediane follow-up van 43,3 maanden. Dit resulteert in een absolute winst van 4,7 maanden (HR 0,68 [95% BI: 0,54-0,87; P<0,001]) voor tebentafusp ten opzichte van behandeling naar keuze van de behandelende arts. De puntschatter van het verschil (HR 0,68) ligt onder de klinische relevantiegrens (HR<0,7). De absolute winst in OS (4,7 maanden) ligt boven de grens klinische relevantie (absolute winst >16 weken). Er is een ernstig risico op onnauwkeurigheid omdat het 95% BI de klinische relevantiegrens (0,7) overschrijdt.

### Gradeconclusie:

Tebentafusp resulteert waarschijnlijk [bewijs van redelijke kwaliteit] in een klinisch relevante verlaging van de kans op sterfte ten opzichte van behandeling naar keuze van de behandelende arts.

*Indirecte vergelijking tussen tebentafusp vs nivolumab in combinatie met ipilimumab (Piulats et al. 2023)<sup>[28]</sup>*

De mediane OS van nivolumab in combinatie met ipilimumab bedroeg 12,7 maanden (95% BI: 7,1-18,3) na een mediane follow-up van 13,4 maanden.<sup>[28, 29]</sup> In Piulats et al. 2023, waarin individuele patiëntdata werd gebruikt van GEM-1402 bij een mediane follow-up van 35 maanden, bedroeg de mediane OS 12,6 maanden (95% BI: niet gerapporteerd).<sup>[28, 29]</sup>

In de IPTW-analyse van Piulats et al. 2023 werden de meest recente resultaten van tebentafusp (Hassel et al. 2023, mediane follow-up 43,3 maanden) en nivolumab in combinatie met ipilimumab (GEM-1402, verlengde mediane follow-up 35 maanden) vergeleken. Het verschil tussen de puntschatters van de OS van tebentafusp (21,6 maanden [95% BI: 19,0-24,3]) en nivolumab in combinatie met ipilimumab (12,6 maanden (95% BI: niet gerapporteerd)) is 9,0 maanden. Dit resulteerde in een HR 0,52 (95% BI: 0,35-0,78). De puntschatter van het verschil (HR 0,52) ligt onder de klinische relevantiegrens (HR<0,7). De absolute winst in OS (9,0 maanden) ligt boven de klinische relevantiegrens (absolute winst >16 weken). Daarentegen overlapt het 95% BI van de HR (0,35-0,78) de klinische relevantiegrens (0,7).

Volgens de GRADE methodologie wordt er bij observationele data initieel uit gegaan van een lage kwaliteit van bewijs door een zeer ernstig risico op bias. Daarnaast is er een ernstig risico op onnauwkeurigheid omdat het 95% BI (0,35-0,78) de klinische relevantiegrens (0,7) overschrijdt. Om deze redenen is er sprake van zeer lage kwaliteit van bewijs. .

### Gradeconclusie:

Het effect van tebentafusp op de kans op sterfte ten opzichte van nivolumab in combinatie met ipilimumab is zeer onzeker [bewijs van zeer lage kwaliteit].

## **PFS**

*Tebentafusp vs behandeling naar keuze van de behandelende arts (pembrolizumab, ipilimumab, of dacarbazine monotherapie) (Hassel et al. 2023)<sup>[26, 27]</sup>*

Omdat de gegevens voor OS in de vergelijking van tebentafusp vs keuze van de behandelende arts doorslaggevend zijn wordt de PFS niet meegenomen als cruciale uitkomstmaat. De PFS gegevens staan beschreven onder 3.3.1 *Overige overwegingen*.

*Naïeve indirecte vergelijking tussen tebentafusp vs nivolumab in combinatie met ipilimumab (Hassel et al. 2023 vs Piulats et al. 2021)<sup>[27, 29]</sup>*

De mediane PFS van nivolumab in combinatie met ipilimumab bedroeg 3,0 maanden (95% BI: 2,0-4,1).<sup>[29]</sup>

Het verschil tussen de puntschatters van de PFS uit de tebentafusp-arm uit Hassel et al. 2021 (3,4 maanden [95% BI: 3,0-5,4]) en de nivolumab in combinatie met ipilimumab-arm uit Piulats et al. 2021 (3,0 maanden [95% BI: 2,0-4,1]) is (naïef vergeleken) 0,4 maanden. Het absolute verschil in PFS is hiermee lager dan de klinische relevantiegrens van 16 weken. Gezien de naïeve indirecte vergelijking is er geen HR beschikbaar.

Volgens de GRADE methodologie wordt er bij observationele data initieel uit gegaan van een lage kwaliteit van bewijs door een zeer ernstig risico op bias. Daarnaast zijn in de naïeve indirecte vergelijking de verschillen in de patiëntkarakteristieken niet gecorrigeerd waardoor er een aanvullend risico op bias bestaat. Ook kan er door de afwezigheid van een HR (en een 95% BI) geen uitspraak worden gedaan over de precisie, waardoor er een ernstig risico bestaat op onnauwkeurigheid. Overigens is er een zeer ernstig risico op indirect bewijs omdat de correlatie tussen PFS en OS onduidelijk is. Om deze redenen is de kwaliteit van het bewijs voor de algehele overleving, geschat met behulp van de PFS, zeer laag.

### Gradeconclusie:

Het effect van tebentafusp op de kans op sterfte, geschat met behulp van de PFS, ten opzichte van nivolumab in combinatie met ipilimumab is zeer onzeker [bewijs van zeer lage kwaliteit].

## **Kwaliteit van leven**

De kwaliteit van leven werd in geen van de klinische studies van tebentafusp of nivolumab in combinatie met ipilimumab in mUM gerapporteerd.

De EPAR beschrijft dat in de tebentafusp-studie (Hassel et al. 2023) de EORTC-QLQ-C30 scores bij baseline niet verschilden tussen de behandelarmen (tebentafusp en behandeling naar keuze van de behandelende arts). Gedurende de studie bleven de EORTC-QLQ-C30 scores vergelijkbaar tussen de behandelarmen en bleven stabiel voor de meeste domeinen. Wel werd een voordeel gezien voor tebentafusp in vermoeidheid (ten tijde van het einde van de studie) en insomnia (ten tijde van de vijfde cyclus), terwijl er een voordeel was in de controle-arm voor constipatie (ten tijde van het einde van de studie).

Ook in de EQ-5D, 5L scores werden geen verschillen gezien tussen de behandelarmen, bij baseline of gedurende de studie.

Er is geen bewijs voor het relatieve effect op de kwaliteit van leven van tebentafusp vergeleken met nivolumab in combinatie met ipilimumab.

### 3.3.1

#### *Overige overwegingen*

In de richtlijn wordt gesteld dat monotherapie geen effectieve behandeling is in de

betreffende indicatie.<sup>[4]</sup> Daarbij is het mogelijk te verwachten dat monotherapie van een ICI in een minder lange overlevingswinst resulteert dan combinatietherapie van twee ICI's door aangrijping op zowel PD-1 als CTLA-4.<sup>[4, 18, 19]</sup> Deze mogelijk bevorderde overlevingswinst van combinatietherapie ten opzichte van monotherapie van een ICI en chemotherapie werd ook teruggevonden in de indirecte vergelijking van verschillende behandelopties in mUM van Petzold et al. 2022.<sup>[30]</sup> Behandeling met een combinatie van ICIs heeft daarentegen naar verwachting een toxischer bijwerkingenprofiel dan monotherapie van een ICI of chemotherapie. ICI combinatiebehandeling (zoals nivolumab in combinatie met ipilimumab) wordt om deze reden en om een beperkte overlevingswinst in de praktijk nog maar zelden gegeven en is volgens de beroepsgroep geen voorkeursbehandeling. De vergelijking met behandeling naar keuze van de arts vormt daarom de basis van deze beoordeling.

#### *Tebentafusp vs behandeling naar keuze van de behandelende arts*

Omdat er naast tebentafusp geen voorkeursbehandeling wordt aangewezen door de beroepsgroep is de controle interventie van de pivotal studie (monotherapie van een ICI [pembrolizumab en nivolumab] of chemotherapie [dacarbazine]) meegenomen voor vergelijking met behandeling naar keuze van de arts. In de tebentafusp-studie (Hassel et al. 2023) resulteerde behandeling met tebentafusp in 4,7 maanden overlevingswinst (HR 0,68 [95% BI: 0,54-0,87]) ten opzichte van de keuze van de behandelend arts bij volwassen patiënten met HLA-A\*02:01-positieve mUM zonder voorgaande behandelingslijnen. Het effect van tebentafusp op de overleving vergeleken met behandeling naar keuze van de behandelende arts is waarschijnlijk klinisch relevant.

De studiepopulatie was op basis van de mediane leeftijd (64 jaar) en mediane tijd sinds primaire diagnose (3 jaar) representatief voor de Nederlandse patiëntpopulatie, die een mediane leeftijd van 62 jaar heeft bij primaire diagnose.<sup>[3]</sup> Daarentegen werden alleen patiënten geïnccludeerd met een verwachte overlevingsduur van minimaal 3 maanden. Het is onduidelijk is welk deel van de patiënten met een kortere levensverwachting dan 3 maanden in de praktijk behandeld zullen worden.

#### *PFS*

De mediane PFS van tebentafusp bedroeg 3,4 maanden (95% BI: 3,0-5,4) vs 2,9 maanden (95% BI: 2,8-3,0) in de controle-arm. Dit resulteert in een absolute winst in PFS van 0,5 maanden (HR 0,76 [95% BI: 0,60-0,97; P<0,001]) ten opzichte van behandeling naar keuze van de behandelende arts. Op basis van zowel de puntschatter van het verschil (HR 0,76) als de absolute winst in PFS (0,5 maanden) wordt geen klinisch relevant verbeterde PFS verwacht, met oog op de klinische relevantiegrenzen (respectievelijk een HR<0,7 en absolute winst >16 weken). De correlatie tussen PFS en OS bij mUM is onduidelijk.

#### *Cross-over*

In 139/245 (57%) patiënten in de tebentafusp-arm werd de behandeling voortgezet na ziekteprogressie vergeleken met 28/111 (25%) van de patiënten in de controle-arm. 16/111 (13%) patiënten in de controle-arm gingen over tot behandeling van tebentafusp na de initiële analyse. De mediane tijd tussen het staken van de behandeling in de controle-arm tot starten van tebentafusp was meer dan een jaar. De mediane OS van deze patiënten was 14,2 maanden (95% BI: 4,4-16,6). Gezien de verbeterde algehele overleving van tebentafusp ten opzichte van behandeling naar keuze van de behandelende arts is het mogelijk dat er enige overschatting is van de overleving in de controle-arm omdat 13% van de patiënten in de controle-arm tebentafusp ontvingen in de vervolg behandeling.

### *Tebentafusp vs nivolumab in combinatie met ipilimumab*

Ten tijden van het opzetten van de RCT van tebentafusp in 2017 was de combinatiebehandeling van nivolumab in combinatie met ipilimumab enkele maanden goedgekeurd in gevorderd melanoom. Er was echter nog geen bewijs of ervaring met nivolumab in combinatie met ipilimumab in uveamelanoom. Klinisch relevante verbeterde overleving is bij deze combinatiebehandeling niet bewezen. Overigens wordt momenteel alleen in enkele gevallen nivolumab in combinatie met ipilimumab off-label toegepast en is de voorkeur van nivolumab in combinatie met ipilimumab niet onderbouwd met literatuur. Het wordt met name toegepast door de rug tegen de muur situatie.

Omdat in de Nederlandse behandelpraktijk in enkele gevallen nivolumab in combinatie met ipilimumab wordt toegepast is ook de indirecte vergelijking gemaakt tussen tebentafusp en nivolumab in combinatie met ipilimumab. Voor de beoordeling van OS kon de IPTW-analyse van Piulats et al. 2023 gebruikt worden. Voor de overige uitkomstmaten is een naïeve indirecte vergelijking gedaan, gebruikmakend van de gegevens uit Hassel et al. 2023 voor tebentafusp en de Piulats et al. 2021 voor nivolumab in combinatie met ipilimumab.

Het verschil in de puntschatters van de OS tussen tebentafusp en nivolumab in combinatie met ipilimumab bedroeg 9,0 maanden. Dit resulteerde in een HR 0,52 (95% BI: 0,35-0,78) in de IPTW-analyse van Piulats et al. 2023. Er werd zowel een hoofdanalyse als sensitiviteitsanalyses uitgevoerd. In alle sensitiviteitsanalyses bleef de OS constant in voordeel voor tebentafusp met een voordeel van  $HR \leq 0,61$ . Daarentegen is het effect onzeker door de zeer lage kwaliteit van bewijs (zeer ernstig risico op bias en ernstig risico op onnauwkeurigheid).

De studies hadden vergelijkbare in- en exclusiecriteria. Wel bevatte de tebentafusp-studie het inclusie criterium van een minimale levensverwachting van 3 maanden. Daarentegen was dit geen inclusie criterium voor de studie van nivolumab in combinatie met ipilimumab. Het is onduidelijk of patiënten met een levensverwachting van minder dan 3 maanden in de studie van nivolumab in combinatie met ipilimumab zijn geïnccludeerd. Ook moesten patiënten in de tebentafusp-studie HLA-A\*02:01-positief zijn. Hierop werd niet getoetst in de nivolumab in combinatie met ipilimumab studie.

De baseline prognostische patiëntkarakteristieken verschilden tussen de cohorten. De populatie in de studie van nivolumab in combinatie met ipilimumab was jonger (59 vs 64 jaar) en mogelijk fitter (ECOG 0: 85% vs 76%) dan de tebentafusp-populatie. Deze verschillen kunnen mogelijk resulteren in een onderschatting van het effect van tebentafusp ten opzichte van nivolumab in combinatie met ipilimumab in een naïeve indirecte vergelijking.

In de EPAR worden de ECOG status, LDH en ALP waarden, grootte van levermetastasen, en metastase status (wel of niet alléén hepatische metastasen) beschreven als *key prognostic factors*. Behalve de grootte van de levermetastase werden alle prognostische factoren meegenomen als covariabele in de IPTW-analyse. Na propensity-score weging waren de patiëntkarakteristieken tussen de behandeling vergelijkbaar.

In Piulats et al. 2023 werd ook een ongecorrigeerde analyse uitgevoerd, waarin een ietwat minder grote overlevingswinst werd gevonden. Dit zou suggereren dat de nivolumab in combinatie met ipilimumab-populatie een betere prognose zou hebben dan de tebentafusp-populatie. Dit komt overeen met de verwachting, met oog op de (ongecorrigeerde) baseline patiëntkarakteristieken, die grotendeels in het voordeel waren voor de patiënten uit de studie van nivolumab in combinatie met ipilimumab (zie tabel 5b).

Overigens was de studie van nivolumab in combinatie met ipilimumab enkel uitgevoerd in Spanje. De tebentafusp-studie is uitgevoerd in de Verenigde Staten, Canada, Rusland en verschillende Europese landen. Het is onduidelijk in hoeverre de ontvangen gezondheidszorg in Spanje vergelijkbaar is met de andere genoemde landen. In de IPTW-analyse van Piulats et al. 2023 werd een sensitiviteitsanalyse uitgevoerd of het land van oorsprong een prognostische factor kon zijn. Uit deze analyse werd geen verband gevonden tussen het land van afkomst en OS in mUM patiënten.

In de IPTW-analyse kon HLA-A\*02:01 status niet meegenomen worden omdat deze gegevens niet bekend waren in Piulats et al. 2021. Er werd daarom in één ziekenhuis (het ziekenhuis waarvan de patiënten van Piulats et al. 2021 afkomstig zijn) onderzocht of HLA-A\*02:01 status een prognostische factor kon zijn (n=40). Hieruit werd geen verband gevonden tussen HLA-A\*02:01 status en OS in mUM patiënten.

Door de observationele aard van de studie van nivolumab in combinatie met ipilimumab, de relatief kleine populatiegrootte (n=52) en het brede 95% BI is de grootte van het effect van nivolumab in combinatie met ipilimumab onzeker. Opvallend is ook de sterk verlaagde overleving van nivolumab in combinatie met ipilimumab (12,6 maanden) vergeleken met behandeling naar keuze van de behandelende arts in de controle-arm van Hassel et al. 2023 (16,7 maanden). Dit komt niet overeen met de verwachting dat behandeling met nivolumab in combinatie met ipilimumab tot een verbeterde overleving zou zorgen ten opzichte met monotherapie van een ICI of chemotherapie.

Gezien de lage kwaliteit van bewijs van de indirecte vergelijking is getracht om meer onderbouwing van de effecten van beide behandelingen te vinden bij patiënten met mUM uit andere studies (zie tabel 2). Gedetailleerde omschrijving van deze studies zijn te vinden in Bijlage 3b.

Tabel 2. OS en PFS resultaten van de geïncludeerde en overige studies van tebentafusp en nivolumab in combinatie met ipilimumab in mUM.

	Studieopzet	Mediane OS (maanden [95% BI])	Mediane PFS (maanden [95% BI])	Mediane follow-up (maanden)
<b>Tebentafusp</b>				
Hassel et al. 2021 <sup>[26]</sup>	Fase 3 gecontroleerde open label trial van tebentafusp vs behandeling naar keuze van arts (2:1) in de eerste behandellijn (n=378)	21,6 (19,0-24,3)	3,4 (3,0-5,4)	43,3
Carvajal et al. 2022 <sup>[31]</sup>	Fase 1/2 multicenter, enkelarmige studie van tebentafusp na primaire behandeling (n=127)	16,8 (12,9-21,3)	2,8 (2,0-3,6)	19,5
Tomsitz et al. 2023 <sup>[31]</sup>	Retrospectieve, multicenter cohort studie van tebentafusp, ongeacht het aantal voorgaande behandellijnen (n=78)	22,0 (10,6-33,4)	3,0 (2,7-3,3)	2

Nivolumab in combinatie met ipilimumab				
Piulats et al. 2021 <sup>[29]</sup>	Fase 2, multicenter (allen in Spanje), enkelarmige studie van nivo+ipi in de eerste behandellijn (n=52)	12,7 (7,1-18,3)	3,0 (2,0-4,1)	13,4
Pelster et al. 2021 <sup>[32]</sup>	Fase 2, single-center (Verenigde Staten), enkelarmige studie van nivo+ipi, ongeacht het aantal voorgaande behandellijnen (n=35)	19,1 (9,6-niet bereikt)	5,5 (3,4-9,5)	13,0
Najjar et al. 2020 <sup>[33]</sup>	Retrospectieve, enkelarmige, multicenter (Verenigde Staten), cohortstudie van nivo+ipi ongeacht het aantal voorgaande behandellijnen (n=89)	15,0 (10,9-21,6)	2,7 (2,6-3,3)	9,2
Salaün et al. 2022 <sup>[34]</sup>	Retrospectieve, single-center (Frankrijk), cohort studie van nivo+ipi ongeacht het aantal voorgaande behandellijnen (n=47)	14,9 (12,4-niet bereikt)	2,9 (2,6-3,8)	9,9

BI, betrouwbaarheidsinterval; nivo+ipi, nivolumab in combinatie met ipilimumab.

De heterogeniteit in de resultaten voor de OS en PFS in de drie tebentafusp studies is klein. In Carvajal et al. 2022, waarin patiënten met minimaal één voorgaande behandellijn tebentafusp ontvingen, bedroeg de mediane OS 16,8 maanden (95% BI: 12,9-21,3) na een mediane follow-up van 19,5 maanden. In Carvajal et al. 2022 werden, in tegenstelling tot Hassel et al. 2023 en Tomsitz et al. 2023, uitsluitend patiënten geïncludeerd met minimaal één voorgaande behandellijn. De kortere OS en PFS is mogelijk te verklaren aan de hand van het behandelstadium van de geïncludeerde patiënten.

In de retrospectieve studie van Tomsitz et al. 2023, waarin zowel patiënten met- als zonder voorgaande behandellijnen tebentafusp ontvingen, bedroeg de mediane OS 22,0 maanden (95% BI: 10,6-33,4) na een mediane follow up van 2 maanden. Echter, in de resultaten van de vier studies van nivolumab in combinatie met ipilimumab waren de resultaten opmerkelijk heterogeen. Op basis van de vier geïncludeerde studies bedroeg de mediane OS van nivolumab in combinatie met ipilimumab tussen de 12,7 (95% BI: 7,1-18,3) en 19,1 (95% BI: 9,6-niet bereikt) maanden. In deze studies is de heterogeniteit in OS en PFS niet te verklaren op basis van voorgaande behandellijnen of prognostische patiëntkarakteristieken. Zo waren patiënten in Pelster et al. 2021 vergeleken met Piulats et al. 2021 ouder (mediane leeftijd: 62 vs 59 jaar) en minder fit (ECOG-status 0: 85% vs 79%), hadden ze meer verhoogde LDH waarden (43% vs 31%), kleinere metastasen (grootste laesie metastase ≤3 cm: 64% vs 49%) en had 44% (vs 0%) al een voorgaande behandellijn ontvangen. Toch toonden deze patiënten een sterk verbeterde OS (19,1 maanden [95% BI: 9,6-niet bereikt]) en PFS (5,5 maanden [95% BI: 3,4-9,5]) ten opzichte van de patiënten in Piulats et al. 2021. In de twee retrospectieve studies van Najjar et al. 2020 en Salaün et al. 2022) werden vergelijkbare overlevingswinsten gevonden van 15,0 maanden (95% BI 10,9-21,6) en 14,9 maanden (95% BI 12,4-niet bereikt). Ook in deze studies kon



het verschil ten opzichte van Piulats et al. 2021 niet verklaard worden op basis van prognostische patiëntkarakteristieken.

Overigens waren de studiepopulaties van beperkte omvang (n=35 tot n=89) waardoor enige heterogeniteit in de resultaten valt te verwachten. Verder werden alle studies uitgevoerd in één land en kunnen resultaten mogelijk beïnvloed worden door de kwaliteit van gezondheidszorg in het land waarin de studies uitgevoerd worden.

Op basis van de andere drie studies zijn de gevonden resultaten in Piulats et al. 2021 mogelijk een onderschatting van het effect van nivolumab in combinatie met ipilimumab op de overlevingswinst. De overlevingswinst van tebentafusp ten opzichte van nivolumab in combinatie met ipilimumab aan de hand van Piulats et al. 2021 dient door een mogelijke overschatting van het relatieve effect daarom met voorzichtigheid te worden geïnterpreteerd.

In Tomsitz et al. 2023 hadden patiënten die eerst nivolumab in combinatie met ipilimumab hadden ontvangen en vervolgens tebentafusp een betere overleving dan patiënten die eerst tebentafusp hadden ontvangen en vervolgens nivolumab in combinatie met ipilimumab. Een mogelijke verklaring voor dit verschil in effect zou kunnen zijn dat de ICI's voor T-cel proliferatie zorgen, waardoor er meer lymfocyten beschikbaar zijn voor tebentafusp op de plek van de tumor.<sup>[35]</sup>

Omdat de vervolghandelingen in de nivolumab in combinatie met ipilimumab studies niet bekend zijn, valt niet te beredeneren of de gevonden verschillen mogelijk beïnvloed zijn door een dergelijk effect van tebentafusp na behandeling met nivolumab in combinatie met ipilimumab.

#### *Indirecte vergelijking tussen tebentafusp en combinatiebehandeling van ICI's*

In een systematische review werd een indirecte vergelijking (*matching-adjusted indirect comparison* [MAIC]) uitgevoerd tussen tebentafusp en verschillende behandelingen (Petzold et al. 2023).<sup>[30]</sup> In de MAIC werd tebentafusp onder anderen vergeleken met combinatiebehandeling van 2 ICI's. De combinatiebehandelingen bestonden uit ipilimumab of tremelimumab en pembrolizumab of nivolumab (in enkele gevallen atezolizumab of avelumab). De data is afkomstig uit 55 verschillende klinische- en retrospectieve en studies of case series met meer dan 10 patiënten. De mediane OS van tebentafusp bedroeg 22,4 maanden (95% BI: 19,9-29,6) vergeleken met 15,7 maanden (95% BI: 14,4-17,9) voor combinatiebehandeling van ICI's.<sup>[30]</sup> Dit resulteerde in een ongecorrigeerde HR van 0,64 (95% BI: 0,449-0,915) en een gecorrigeerde HR van 0,39 (95% BI: 0,24-0,63) in de MAIC en 0,38 (95% BI: 0,23-0,61) in de twee fase MAIC (2fMAIC). Hoewel patiënten in de controlearm behandeld werden met een combinatie van ipilimumab en een anti-PD-1/PD-L1 therapie werd niet gerapporteerd welk deel van deze patiënten nivolumab in combinatie met ipilimumab hadden ontvangen. Het is daarom niet duidelijk welk aandeel van het effect van de controlearm te danken is aan nivolumab in combinatie met ipilimumab. De overlevingsduur van tebentafusp (22,4 maanden) en de ICI combinatietherapie (15,7 maanden) lijkt grotendeels overeen te komen met de resultaten in de RCT van Hassel et al. 2023 (21,6 maanden voor tebentafusp en 16,0 maanden in de controle-arm) en de nivolumab in combinatie met ipilimumab studies (tussen 12,7 en 19,1 maanden). Overigens suggereren de gevonden effecten op overleving met ICI combinatietherapie uit deze MAIC een onderschatting van de gevonden overleving van nivolumab in combinatie met ipilimumab in Piulats et al. 2021 van 12,7 maanden. Een onderschatting van de overlevingsduur van nivolumab in combinatie met ipilimumab zou kunnen leiden tot een overschatting van het relatieve effect van tebentafusp ten opzichte van nivolumab in combinatie met ipilimumab.

Het relatieve effect van tebentafusp ten opzichte van nivolumab in combinatie met ipilimumab op de algehele overleving is zeer onzeker door de zeer lage kwaliteit van bewijs. Ondanks deze onzekerheid is het, met oog op de 95% BI van beide behandelingen, onwaarschijnlijk dat behandeling met tebentafusp tot een slechtere OS zal leiden. Dit wordt ook verder bevestigd door de twee indirecte vergelijkingen van Piulats et al. 2023 (tebentafusp vs nivolumab in combinatie met ipilimumab) en Petzold et al. 2023 (tebentafusp vs combinatiebehandeling van 2 ICI's). In beide studies zijn de puntschatters voor het verschil in OS (respectievelijk HR 0,52 en HR 0,39) ruim in het voordeel van tebentafusp.

### 3.4 Ongunstige effecten

In Hassel et al. 2023 ervoeren 100% van de met tebentafusp behandelde patiënten interventiegerelateerde ongunstige effecten, waarvan de meest voorkomende *cytokine release* syndroom (CRS [89%]), uitslag (83%) en koorts (76%) waren. In de controle-arm (behandeling naar keuze van de behandelende arts) ervoeren 82% van de patiënten interventiegerelateerde ongunstige effecten, waarvan de meest voorkomende uitslag (27%), vermoeidheid (25%) en pruritus (23%) waren.

De incidentie ernstige ongunstige effecten (ongeacht of deze gerelateerd waren aan de behandeling) bedroeg 28% in de tebentafusp-arm, waarvan het in de meeste gevallen ging om immuun-(10%) en huid- en subcutaan weefsel-gerelateerde aandoeningen (6%). In de controle-arm bedroeg de incidentie ernstige ongunstige effecten (ongeacht of deze gerelateerd waren aan de behandeling) 18%, waarvan de meest voorkomende gastro-intestinaal-gerelateerde aandoeningen (6%) en respiratoir- thoracaal of mediastinum-gerelateerde aandoeningen (5%) waren. Er werden in beide behandelarmen geen sterftegevallen als gevolg van ongunstige effecten gerapporteerd.<sup>[27]</sup>

Alle met nivolumab in combinatie met ipilimumab behandelde patiënten in Piulats et al. 2021 ervoeren ongunstige effecten, waarvan de meest voorkomende huid-gerelateerde bijwerkingen (61,5%), vermoeidheid (57,7%) en lever-gerelateerde bijwerkingen (36,5%) waren. De incidentie ernstige ongunstige effecten (ongeacht of deze gerelateerd waren aan de behandeling) bedroeg 50%, waarvan de meest voorkomende klinische verslechtering (9,6%), koorts (7,7%), progressie van ziekte waren (5,8%). Eén patiënt stierf als gevolg van een interventiegerelateerde ongunstig effect (Guillain-Barré syndroom).<sup>[29]</sup>

Tabel 3: Ongunstige effecten van Tebentafusp vergeleken met nivolumab in combinatie met ipilimumab bij patiënten met leukocytenantigeen (HLA)-A\*02:01-positieve volwassen patiënten met een niet-resectabel of gemetastaseerd uveamelanoom

	tebentafusp	behandeling naar keuze van de behandelende arts (pembrolizumab, ipilimumab of dacarbazine monotherapie)	nivo+ipi
meest frequent (>20%)	CRS, uitslag, koorts, pruritus, rillingen, misselijkheid, vermoeidheid, hypotensie, droge huid, braken, erytheem, hoofdpijn, perifeer oedeem, diarree, buikpijn, erytheem, ASAT verhoging, artralgie, ALAT verhoging, spartate aminotransferase	Uitslag, vermoeidheid, pruritus, diarree, verhoogde lipase.	Huid-gerelateerde aandoeningen, vermoeidheid, lever-gerelateerde aandoeningen, diarree, koorts, misselijkheid

ernstig (≥2%)	CRS, huid- en subcutaan weefsel-gerelateerde aandoeningen, gastro-intestinaal-gerelateerde aandoeningen, hepatobiliaire aandoeningen, infecties en besmettingen, centraal zenuwstelsel-gerelateerde aandoeningen, oog-gerelateerde aandoeningen, cardiale aandoeningen, koorts, respiratoir-thoracaal of mediastinum-gerelateerde aandoeningen, hypotensie	Gastro-intestinaal-gerelateerde aandoeningen, respiratoir- thoracaal of mediastinum-gerelateerde aandoeningen, hepatobiliaire aandoeningen, metabolisme en voedingsstoornissen, infecties en besmettingen, centraal zenuwstelsel-gerelateerde aandoeningen, musculoskeletale en bindweefselaandoeningen, koorts	Klinische verslechtering, koorts, progressie van ziekte*
---------------	--	---	--

CRS, cytokin release syndroom; nivo+ipi, nivolumab in combinatie met ipilimumab \*14 andere ernstige ongunstige effecten hadden ieder een incidentie van 1,9% van de patiënten: buikpijn, ascitis, rugpijn, cholecystitis, verwarring, hernia van de wervelkolom, epigastrische pijn, algemeen ongemak, hyponatriëmie, myalgie, longontsteking, syncope, plotseling/onverwachts overlijden, braken.

### **Incidentie interventiegerelateerde graad 3-5 ongunstige effecten/ Incidentie interventiegerelateerde ernstige ongunstige effecten**

*Tebentafusp vs behandeling naar keuze van de behandelende arts (pembrolizumab, ipilimumab, of dacarbazine monotherapie) (Hassel et al. 2023)<sup>[26, 27]</sup>*

De incidentie interventiegerelateerde ernstige ongunstige effecten werd niet gerapporteerd in Hassel et al. 2023.

De incidentie interventiegerelateerde graad 3-5 ongunstige effecten bedroeg 47% (116/245) voor tebentafusp vs 18% (20/111) voor behandeling naar keuze van de behandelende arts (pembrolizumab, ipilimumab, of dacarbazine monotherapie). De meest voorkomende interventiegerelateerde graad 3-5 ongunstige effecten voor tebentafusp waren uitslag (19%) en ASAT verhoging (6%). Voor behandeling naar keuze van de behandelende arts waren dit verhoogde lipase (5%) en diarree (3%).

De bijbehorende door het Zorginstituut berekende relatieve risico (RR) van tebentafusp ten opzichte van behandeling naar keuze van de behandelende arts bedraagt 2,62 (95% BI: 1,72-3,99;  $p < 0,001$ ). Zowel de puntschatter als het gehele 95% BI van de RR liggen boven de klinische relevantiegrens van 1,25.

Er bestaat een ernstig risico op bias door de open-label setting van de studie. Er is daarom sprake van redelijke kwaliteit van bewijs.

#### Gradeconclusie:

Tebentafusp resulteert waarschijnlijk [bewijs van redelijke kwaliteit] in een klinisch relevante verhoging van de incidentie interventiegerelateerde graad 3-5 ongunstige effecten ten opzichte van behandeling naar keuze van de behandelende arts.

*Naïeve indirecte vergelijking van tebentafusp vs nivolumab in combinatie met ipilimumab (Hassel et al. 2023 vs Piulats et al. 2021)<sup>[27, 29]</sup>*

De incidentie interventiegerelateerde ernstige ongunstige effecten bedroeg bij behandeling van nivolumab in combinatie met ipilimumab 57,7% (30/52). Hiervan waren de meest voorkomende koorts (7,7%), lever-gerelateerde toxiciteit (5,8%), diarree (5,8%), toedienings-gerelateerde bijwerkingen (5,8%), hepatitis (3,8%), schildklierontsteking (3,8%), Guillain-Barré syndroom (3,8%).

De incidentie interventiegerelateerde graad 3-5 ongunstige effecten bedroeg 57,7%. Hiervan waren de meest voorkomende lever-gerelateerde toxiciteit (21,2%), huid-gerelateerde ongunstige effecten (7,7%), vermoeidheid (7,7%) en diarree (7,7%).

De door het Zorginstituut berekende RR voor de incidentie interventiegerelateerde graad 3-5 ongunstige effecten van tebentafusp ten opzichte van nivolumab in combinatie met ipilimumab bedraagt 0,82 (95% BI: 0,62-1,07;  $p=0,14$ ). De puntschatter van de RR ligt boven de klinische relevantiegrens van 0,75.

Het betreft een naïeve indirecte vergelijking van een enkelarmige fase 2 studie (Piulats et al. 2021) en één interventie arm uit de fase 3 studie (Hassel et al. 2023). Hierdoor bestaat er een zeer ernstig risico op bias. Volgens de GRADE guidance wordt er bij observationele data initieel uit gegaan van een lage kwaliteit van bewijs. Daarnaast bestaat er een ernstig risico op onnauwkeurigheid omdat de 95% BI van de RR (0,62-1,07) de klinische relevantiegrens (0,75) overschrijdt. Om deze redenen is er sprake van een zeer lage kwaliteit van bewijs.

Gradeconclusie:

Het effect van tebentafusp op de incidentie interventiegerelateerde graad 3-5 ongunstige effecten ten opzichte van nivolumab in combinatie met ipilimumab is zeer onzeker (bewijs van zeer lage kwaliteit).

**Percentage stakers als gevolg van ongunstige effecten**

*Tebentafusp vs behandeling naar keuze van de behandelende arts (pembrolizumab, ipilimumab, of dacarbazine monotherapie) (Hassel et al. 2023)<sup>[26, 27]</sup>*

Het percentage stakers als gevolg van ongunstige effecten bedroeg bij behandeling van tebentafusp 2% vs 5% bij behandeling naar keuze van de behandelende arts. De redenen voor het staken als gevolg van ongunstige effecten werden niet gerapporteerd.

De bijbehorende door het Zorginstituut berekende RR van tebentafusp ten opzichte van behandeling naar keuze van de behandelende arts bedroeg 0,40 (95% BI: 0,12-1,28;  $p=0,12$ ). De puntschatter van de RR ligt onder de klinische relevantiegrens van 0,75, hoewel het 95% BI zowel deze grens, alsmede de klinische relevantiegrens van 1,25 overschrijdt.

Er is een zeer ernstig risico op onnauwkeurigheid doordat het 95% BI (0,12-1,28) beide klinische relevantiegrenzen (0,75 en 1,25) overschrijdt. Ook is er een ernstig risico op bias door de open-label setting van de studie.

Gradeconclusie:

Het effect van tebentafusp op het percentage stakers als gevolg van ongunstige effecten ten opzichte van behandeling naar keuze van de behandelende arts is onzeker [bewijs van zeer lage kwaliteit].

*Naïeve indirecte vergelijking van tebentafusp vs nivolumab in combinatie met ipilimumab (Hassel et al. 2023 vs Piulats et al. 2021)<sup>[27, 29]</sup>*

Het percentage stakers als gevolg van ongunstige effecten bedroeg bij behandeling van nivolumab in combinatie met ipilimumab 23% (12/52). De redenen voor het staken als gevolg van ongunstige effecten werden niet gerapporteerd.

De door het Zorginstituut berekende RR voor het percentage stakers als gevolg van ongunstige effecten van tebentafusp ten opzichte van nivolumab in combinatie met ipilimumab is 0,09 (95% BI: 0,03-0,24;  $p<0,001$ ). Zowel de puntschatter als het gehele 95% BI van de RR liggen onder de klinische relevantiegrens van 0,75.

Het betreft een naïeve indirecte vergelijking van een enkelarmige fase 2 studie (Piulats et al. 2021) en één interventie arm uit de fase 3 studie (Hassel et al. 2023). Hierdoor bestaat er een zeer ernstig risico op bias. Volgens de GRADE guidance

wordt er bij observationele data initieel uit gegaan van een lage kwaliteit van bewijs.

Gradeconclusie:

Tebentafusp resulteert mogelijk (bewijs van lage kwaliteit) in een aanzienlijke klinisch relevante verlaging van het percentage stakers als gevolg van ongunstige effecten.

3.4.1

*Overige overwegingen*

Gezien de lage kwaliteit van bewijs van de indirecte vergelijking is getracht om meer onderbouwing van de effecten van beide behandelingen te vinden bij patiënten met mUM uit andere studies (zie tabel 3). Naast de geïnccludeerde studies van Nathan et al. 2021, Hassel et al. 2023 en Piulats et al. 2021 zijn aanvullend overige studies uiteengezet. De overige studies gaven vergelijkbare resultaten in zowel de ongunstige effect als de stakers ten gevolg van ongunstige effecten voor tebentafusp, maar uiteenlopende resultaten voor nivolumab in combinatie met ipilimumab zie tabel 3.

Tabel 4. Incidentie ongunstige effecten en -staker als gevolg van ongunstige effecten in de geïnccludeerde studies.

	Studieopzet	Interventie-gerelateerde ernstige ongunstige effecten, %	Interventie-gerelateerde graad $\geq 3$ ongunstige effecten, %	Stakers als gevolg van ongunstige effecten, %
<b>Tebentafusp</b>				
Hassel et al. 2023 <sup>[27]</sup>	Fase 3 gecontroleerde open label trial van tebentafusp vs behandeling naar keuze van arts (2:1) in de eerste behandellijn (n=378)	-	47	2 (IG)
Carvajal et al. 2022 <sup>[31]</sup>	Fase 1/2 multicenter, enkelarmige studie van tebentafusp na primaire behandeling (n=127)	-	47	5
Tomsitz et al. 2023 <sup>[31]</sup>	Retrospectieve, multicenter cohort studie van tebentafusp, ongeacht het aantal voorgaande behandellijnen (n=78)	-	-	7,7 <sup>a</sup>
<b>Nivolumab in combinatie met ipilimumab</b>				
Piulats et al. 2021 <sup>[29]</sup>	Fase 2, multicenter (allen in Spanje), enkelarmige studie van nivo+ipi in de eerste behandellijn (n=52)	57,7	57,7	23,1
Pelster et al. 2021 <sup>[32]</sup>	Fase 2, single-center (Verenigde Staten), enkelarmige studie van nivo+ipi, ongeacht het aantal voorgaande behandellijnen (n=35)	-	40	29
Najjar et al. 2020 <sup>[33]</sup>	Retrospectieve, enkelarmige, multicenter (Verenigde Staten), cohortstudie van	-	30 (NI)	38

	nivo+ipi ongeacht het aantal voorgaande behandellijnen (n=89)			
Salaün et al. 2022 <sup>[34]</sup>	Retrospectieve, single-center (Frankrijk), cohort studie van nivo+ipi ongeacht het aantal voorgaande behandellijnen (n=47)	-	15 (NI)	-

IG: interventiegerelateerd; NI: niet interventiegerelateerd; nivo+ipi: nivolumab in combinatie met ipilimumab.

<sup>a</sup>Er werden 3 gevallen (7,7%) gerapporteerd van patiënten die door immuungerelateerde ongunstige effecten behandeling staakten. Het is niet duidelijk of dit alle stakers als gevolg van ongunstige effecten omvat, of dat er nog aanvullende gevallen waren.

Voor tebentafusp werd een vergelijkbare incidentie interventiegerelateerde graad 3-5 ongunstige effecten van 47% in Carvajal et al. 2022 vastgesteld. De meest voorkomende waren uitslag (16%), hypotensie (8%) en pruritus, CRS en koorts (allen 4%). In Tomsitz et al. 2023 werden geen incidentie interventiegerelateerde graad 3-5 ongunstige effecten gerapporteerd.

In de overige nivolumab in combinatie met ipilimumab studies werden geen interventiegerelateerde ongunstige effecten gespecificeerd (Pelster et al. 2021) of gerapporteerd (Najjar et al. 2022 en Salaün et al. 2022). De meest voorkomende graad 3-4 ongunstige effecten (ongeacht of deze gerelateerd zijn aan de behandeling) in Pelster et al. 2021 en Najjar et al. 2020 waren, net als in Piulats et al. 2021 lever-gerelateerde ongunstige effecten en diarree. In Salaün et al. 2022 werden geen graad 3-4 ongunstige effecten gespecificeerd.

In de studies van nivolumab in combinatie met ipilimumab bestaat een grote heterogeniteit in de incidentie interventiegerelateerde graad 3-5 ongunstige effecten. Ten opzichte van de prospectieve studies (Piulats et al. 2021 en Pelster et al. 2021) hebben de retrospectieve studies (Najjar et al. 2020 en Salaün et al. 2022) een lagere incidentie. Een mogelijke oorzaak hiervoor is dat patiënten in prospectief uitgevoerd studies nauwer gevolgd zullen worden dan in een retrospectieve setting. Als gevolg zullen naar verwachting meer ongunstige effecten gerapporteerd worden in de prospectieve- dan in de retrospectieve setting.

Een andere mogelijke oorzaak voor het verschil tussen Piulats et al. 2021 en de overige studies is de toegepaste dosering. Zo werd in de CheckMate 511 trial aangetoond dat er significant meer ( $p=0,006$ ) ongunstige effecten voorkwamen bij gebruik van nivolumab 1 mg/kg + ipilimumab 3 mg/kg (nivo1/ipi3) dan bij een dosering van nivolumab 3 mg/kg + ipilimumab 1 mg/kg (nivo3-ipi1).<sup>[36]</sup> In zowel Piulats et al. 2021 als Pelster et al. 2021 kregen patiënten 3-wekelijks nivo1/ipi3 en vervolgens 2-wekelijks monotherapie van nivolumab 3 mg/kg (in Pelster et al. 2021) later aangepast naar 480 mg 4-wekelijks door aanpassing van label door FDA). Het is onduidelijk welke doseringen werden toegepast in de retrospectieve studies van Najjar et al. 2020 en Salaün et al. 2022, alhoewel er in Salaün et al. 2022 gerapporteerd werd dat patiënten ook nivo3/ipi1 kregen. Mogelijk werd is het verschil in ongunstige effecten ook hierdoor beïnvloed.

Voor tebentafusp gold ook in de overige studies dat het percentage staker als gevolg van ongunstige effecten, hoewel hoger dan in Hassel et al. 2023, laag was (zie tabel 3). In de overige studies van nivolumab in combinatie met ipilimumab lag het percentage stakers als gevolg van ongunstige effecten hoger dan in Piulats et al. 2021. Zo staakten in respectievelijk Pelster et al. 2021 en Najjar et al. 2020 29% en 38% patiënten met behandeling van nivolumab in combinatie met ipilimumab als gevolg van ongunstige effecten. In beide studies van de hoofdanalyse lagen de

percentages lager dan in de overige studies. Wel was er een groter absoluut verschil van het percentage in de studies van nivolumab in combinatie met ipilimumab dan in de tebentafusp studies.

Er kan, ook op basis van de overige studies, geconcludeerd worden dat behandeling met tebentafusp een sterke daling in het percentage stakers als gevolg van ongunstige effecten resulteert ten opzichte van nivolumab in combinatie met ipilimumab.

### 3.5 Ervaring

De ervaring met tebentafusp en nivolumab in combinatie met ipilimumab is weergegeven in tabel **Fout! Verwijzingsbron niet gevonden..** Hoewel nivolumab in combinatie met ipilimumab niet geïndiceerd is voor uveamelanoom specifiek, kreeg combinatiebehandeling EMA goedkeuring in 2016 voor gevorderd melanoom. De ervaring van nivolumab in combinatie met ipilimumab in uveamelanoom is onduidelijk.

Tabel 5: Ervaring met tebentafusp vergeleken met nivolumab in combinatie met ipilimumab.

	<i>tebentafusp</i>	<i>nivolumab in combinatie met ipilimumab</i>
<i>beperkt: &lt; 3 jaar op de markt of &lt; 100.000 voorschriften (niet-chronische indicatie)/20.000 patiëntjaren (chronische medicatie)</i>	X	
<i>voldoende: ≥ 3 jaar op de markt, en &gt; 100.000 voorschriften/20.000 patiëntjaren</i>		X (nivolumab > 8 jaar op de markt; ipilimumab > 10 jaar op de markt)
<i>ruim: &gt; 10 jaar op de markt</i>		

### 3.6 Toepasbaarheid

Uitgebreide informatie over de toepasbaarheid is te vinden in de SmPC. In deze paragraaf vermelden we alleen de belangrijkste verschillen in toepasbaarheid tussen de tebentafusb en nivolumab in combinatie met ipilimumab.

#### *Contra-indicaties*

Geen specifieke contra-indicaties voor de middelen.

#### *Specifieke groepen*

Geen waarschuwingen voor specifieke groepen.

#### *Interacties*

Het starten van de behandeling met tebentafusp veroorzaakt een tijdelijke afgifte van cytokinen die CYP450-enzymen kunnen onderdrukken. Het hoogste risico op een geneesmiddeleninteractie bestaat gedurende de eerste 24 uur van de eerste drie doses tebentafusp bij patiënten die gelijktijdige CYP450-substraten krijgen, in het bijzonder die met een smalle therapeutische index.

Bij de behandeling van nivolumab in combinatie met ipilimumab dient gebruik van systemische corticosteroïden te worden vermeden. Deze kunnen namelijk de farmacodynamische activiteit en doeltreffendheid van nivolumab en ipilimumab verstoren. Na het starten van de behandeling kunnen systemische corticosteroïden wel gebruikt worden voor immuungerelateerde bijwerkingen. Omdat gastro-intestinale bloedingen een bijwerking van ipilimumab is, en

antistollingsmiddelen het risico op gastro-intestinale bloedingen kan verhogen, dienen patiënten met behandeling van beide middelen nauwkeurig te worden gemonitord.

#### *Waarschuwingen en voorzorgen*

Bij behandeling van tebentafusp dient men waakzaam te zijn op CRS. Patiënten moeten na de eerste drie infusies met tebentafusp gedurende ten minste 16 uur voor klachten en verschijnselen van CRS worden gemonitord in een ziekenhuisomgeving. Indien CRS wordt waargenomen, moet direct een behandeling met ondersteunende zorg worden gestart, waaronder antipyretica, intraveneuze vloeistoffen, tocilizumab of corticosteroïden, om escalatie tot ernstige of levensbedreigende voorvallen te voorkomen.

Bij infusie met tebentafusp zijn acute huidreacties gemeld, die gebaseerd kunnen zijn op het werkingsmechanisme en de gp100-expressie in normale melanocyten in de huid. De acute huidreacties bestonden hoofdzakelijk uit rash, pruritus, erytheem en huidoedeem.

Voorvallen met betrekking tot het hart, zoals sinustachycardie en aritmie, zijn waargenomen bij patiënten die met tebentafusp behandeld werden. Patiënten met reeds bestaande cardiovasculaire aandoeningen kunnen een verhoogd risico hebben op sequelae als gevolg van CRS en moeten nauwlettend gemonitord worden.

Immuungerelateerde bijwerkingen kunnen optreden bij behandeling met nivolumab in combinatie met ipilimumab zoals immuungerelateerde -pneumonitis, -gastro-intestinale reacties, -collitis, -hepatitis, -nefritis, -endocrinopathieën, -neurologische reacties en -huidreacties. Bij het optreden van deze bijwerkingen dient de behandeling langzaam te worden afgebouwd en worden corticosteroïden immunosuppressiva. In de meeste gevallen dienen bij immunogereleerde bijwerkingen van graad 3 of 4 de behandeling definitief te worden gestaakt. Cardiale en pulmonale bijwerkingen waaronder longembolie zijn ook gemeld bij combinatiebehandeling van nivolumab in combinatie met ipilimumab, waarvoor patiënten voortdurend moeten worden gemonitord.

### **3.7 Gebruiksgemak**

Het gebruiksgemak van Tebentafusp en nivolumab in combinatie met ipilimumab is weergegeven in tabel **Fout! Verwijzingsbron niet gevonden..** Nivolumab in combinatie met ipilimumab wordt off-label toegepast in uveamelanoom en wordt gedoseerd volgens het doseerregime voor melanoom.

Tabel 6: Gebruiksgemak van tebentafusp vergeleken met nivolumab in combinatie met ipilimumab.

	<i>tebentafusp</i>	<i>nivolumab in combinatie met ipilimumab</i>
Toedieningswijze	intraveneus	intraveneus
Toedieningsfrequentie	Eenmaal per week (cyclus van 7 dagen). Behandeling moet worden voortgezet zolang de patiënt er klinisch voordeel van heeft en er geen onaanvaardbare toxiciteiten optreden.	Nivolumab in combinatie met ipilimumab: eenmaal om de 3 weken (cyclus van 21 dagen) gedurende 12 weken, vervolgens nivolumab monotherapie eenmaal om de 2 weken (cyclus van 14 dagen). Behandeling wordt voortgezet tot ziekteprogressie, onaanvaardbare ongunstige effecten tot een maximale behandelduur van 24 maanden.





## 4 Eindbeoordeling

### 4.1 Bespreking relevante aspecten

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

In de Nederlandse richtlijnen voor niet-resectabel of mUM, die op de Britse richtlijnen van de NICE zijn gebaseerd, is er naast tebentafusp geen aangewezen standaardbehandeling in mUM. Om deze reden worden patiënten in de praktijk aanbevolen deel te nemen aan klinische onderzoek of het EAP van tebentafusp. Vóór de start van het EAP van tebentafusp werd nivolumab in combinatie met ipilimumab ingezet in de Nederlandse praktijk, door een gebrek aan behandelopties. De toepassing werd gebaseerd op basis van het effect van deze combinatie in melanoom. Echter, er is een gebrek aan bewijslast voor de toepassing van nivolumab in combinatie met ipilimumab bij uveamelanoom. Ondanks de (kleinschalige) toepassing van deze behandeling kan het niet aangewezen worden als standaardbehandeling. Een vergelijking met de gebruikelijke behandeling is aan de orde als er geen standaardbehandeling is. Omdat er geen standaardbehandeling wordt aangewezen wordt tebentafusp initieel vergeleken met behandeling naar keuze van de arts. Gezien nivolumab in combinatie met ipilimumab in Nederland wordt ingezet, zij het in geringe mate, is ook deze behandeling meegenomen als vergelijkende behandeling.

Tebentafusp werd vergeleken met behandeling naar keuze van de behandelende arts in de gerandomiseerde fase 3 studie. Hierin werd tebentafusp vergeleken met behandeling naar keuze van de behandelende arts (monotherapie van pembrolizumab, ipilimumab of dacarbazine). Hassel et al. 2023 rapporteerde de resultaten na een follow-up van 3 jaar met een mediane follow-up van 43,3 maanden. Deze studie vormt de basis voor de beoordeling van tebentafusp vergeleken met behandeling naar keuze van de arts.

Op grond van de directe vergelijking van tebentafusp met behandeling naar keuze van de behandelende arts (Hassel et al. 2023) kunnen de volgende conclusies getrokken worden:

- 1 Tebentafusp resulteert waarschijnlijk in een klinisch relevante overlevingswinst van 4,7 maanden (HR 0,68 [95% BI: 0,54-0,87;  $P < 0,001$ ]) ten opzichte van behandeling naar keuze van de behandelende arts.
- 2 Tebentafusp resulteert, op basis van de door het Zorginstituut berekende RR (2,62 [95% BI: 1,72-3,99;  $p < 0,001$ ]), waarschijnlijk in een klinisch relevante verhoging van de incidentie interventiegerelateerde graad 3-5 ongunstige effecten ten opzichte van behandeling naar keuze van de behandelende arts.
- 3 Door de zeer lage kwaliteit van bewijs is het onzeker of tebentafusp leidt tot een verminderd percentage stakers als gevolg van ongunstige effecten (door Zorginstituut berekende RR 0,40 [95% BI: 0,12-1,28;  $p = 0,12$ ]).

Nivolumab in combinatie met ipilimumab is in de genoemde indicatie onderzocht in een enkelarmige fase 2 studie (Piulats et al. 2021). Er is één indirecte vergelijkende studie beschikbaar waarin nivolumab in combinatie met ipilimumab vergeleken werd met tebentafusp (Piulats et al. 2023), welke aanvullend is meegenomen in de beoordeling.

In Piulats et al. 2023 werd tebentafusp indirect vergeleken met nivolumab in combinatie met ipilimumab. De meest recente individuele patiëntdata van de

bovengenoemde studies werden gebruikt in een op propensity-score gebaseerde gewogen (IPTW) analyse om de OS van de behandelingen met elkaar te vergelijken. Voor de overige uitkomstmaten werd tebentafusp naïef indirect vergeleken met nivolumab in combinatie met ipilimumab. Hiervoor werden respectievelijk de resultaten uit Hassel et al. 2023 en Piulats et al. 2021 gebruikt.

Op grond van de indirecte vergelijking van tebentafusp met nivolumab in combinatie met ipilimumab (Piulats et al. 2023 voor OS; naïeve indirecte vergelijking van Hassel et al. 2023 en Piulats et al. 2021 voor overige uitkomstmaten) kunnen de volgende conclusies getrokken worden:

- 1 Hoewel de puntschatter van het verschil in kans op sterfte (HR 0,52 [95% BI: 0,35-0,78]) ten opzichte van nivolumab in combinatie met ipilimumab onder de klinische relevantiegrens ligt (0,7), is het effect op sterfte onzeker door de zeer lage kwaliteit van bewijs. Ook is het effect gemeten met de PFS onzeker door de zeer lage kwaliteit van bewijs.
- 2 Door zeer lage kwaliteit van bewijs is het ook onzeker of tebentafusp resulteert in een verlaging van de incidentie interventiegerelateerde graad 3-5 ongunstige effecten (door Zorginstituut berekende RR 0,82 [95% BI: 0,62-1,07; p=0,14]).
- 3 Daarentegen resulteert tebentafusp mogelijk in een aanzienlijke verlaging van het percentage stakers als gevolg van ongunstige effecten (door Zorginstituut berekende RR 0,09 [95% BI: 0,03-0,24; p<0,001]).

In beide studies (Hassel et al. 2023 en Piulats et al. 2021) werd de kwaliteit van leven niet gerapporteerd. De EPAR beschrijft dat er, op basis van EORTC-QLQ-C30 en EQ-5D, 5L scores, geen significant verschil werd gevonden in de kwaliteit van leven tussen de tebentafusp- en controle-arm van de registratiestudie van tebentafusp (Hassel et al. 2023).

Aanvullend werden geëxcludeerde studies (fase 2 of inclusie van patiënten met voorgaande behandellijnen) beschreven in de overige overwegingen. De resultaten uit overige studies in mUM (tebentafusp: Carvajal et al. 2022 en Tomsitz et al. 2023; nivolumab in combinatie met ipilimumab: Pelster et al. 2021, Najjar et al. 2020 en Salaün et al. 2022) waren overwegend homogeen voor tebentafusp maar heterogeen voor nivolumab in combinatie met ipilimumab. De mediane OS lag in de overige studies van nivolumab in combinatie met ipilimumab hoger dan in Piulats et al. 2021 (14,9-19,1 maanden) ondanks dat een slechtere overleving verwacht zou worden door de inclusie van patiënten met voorgaande behandellijnen. Om deze reden is er mogelijk sprake van een onderschatting van het effect van nivolumab in combinatie met ipilimumab en daarmee een overschatting van het relatieve effect van tebentafusp.

Desondanks kan er een overlevingswinst verwacht worden met behandeling van tebentafusp ten opzichte van deze combinatiebehandeling, op basis van de puntschatters van het verschil in indirecte vergelijkingen (Piulats et al. 2023 en Petzold et al. 2023). Ook wordt het toxiciteitsprofiel van tebentafusp mogelijk beter getolereerd gezien de aanzienlijke daling in stakers als gevolg van ongunstige effecten ten opzichte van nivolumab in combinatie met ipilimumab.

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.

## 4.2

### Eindconclusie

Tebentafusp bij humaan leukocytenantigeen (HLA)-A\*02:01-positieve volwassen patiënten met een niet-resectabel of gemetastaseerd uveamelanoom voldoet aan de

stand van de wetenschap en praktijk.



## Bijlage 1: Zoekstrategie

### Zoekstrategie literatuur

De literatuursearch is doorgevoerd in PubMed en de Cochrane Library in augustus 2023 met de volgende zoektermen:

Een eerste search is uitgevoerd om vergelijkingen tussen tebentafusop en nivolumab in combinatie met ipilimumab met elkaar te vergelijken. Hiervoor is de volgende search uitgevoerd:

((tebentafusp) OR (kimmtrak)) AND ((nivolumab) AND (ipilimumab)) AND ((metastatic uveal melanoma) OR (mUM) OR (non resectable uveal melanoma))

In de eerste search werden geen vergelijkende studies gevonden. Omdat er geen studie beschikbaar waarin de behandelingen met elkaar vergeleken worden wordt er een naïeve vergelijking gemaakt op basis van de beschikbare klinische data van de twee behandelingen. In de tweede uitgevoerde search werd gezocht op tebentafusp OF (in plaats van EN) nivolumab in combinatie met ipilimumab. De volgende zoektermen werden gebruikt:

((tebentafusp) OR (kimmtrak)) OR ((nivolumab) AND (ipilimumab)) AND ((metastatic uveal melanoma) OR (mUM) OR (non resectable uveal melanoma))

In december 2023 is opnieuw een search uitgevoerd met de volgende zoektermen:

((tebentafusp) OR (kimmtrak)) OR ((nivolumab) AND (ipilimumab)) AND ((metastatic uveal melanoma) OR (mUM) OR (non resectable uveal melanoma))

## Bijlage 2: Overzicht geïncludeerde studies

Eerste auteur, jaar van publicatie	Type onderzoek, bewijsklasse, follow-up duur	Aantal patiënten	Patiëntkenmerken	Interventie en vergelijkende behandeling	Relevante uitkomstmaten
Nathan, 2021	Fase 3, multicenter, gecontroleerde, open label trial (IMCgp100-202) van tebentafusp vs behandeling naar keuze van de behandelende arts (2:1) in mUM. Mediane follow up 14,1 maanden.	n=378 (tebentafusp n=252; behandeling naar keuze van de behandelende arts n=126)	Volwassen patiënten met mUM zonder voorgaande behandelingen, ECOG performance status $\leq 1$ .	Tebentafusp eenmaal per week IV 20 $\mu\text{g}$ op dag 1, 30 $\mu\text{g}$ op dag 8, 68 $\mu\text{g}$ op dag 15 en vervolgens wekelijks 68 $\mu\text{g}$ vs monotherapie van ipilimumab (3 mg/kg), dacarbazine (1000 mg/m <sup>2</sup> ) of pembrolizumab (2 mg/kg) eenmaal per drie weken	OS (primair), CR, PR, OR, PFS (secundair)
Piulats, 2021	Fase 2, multicenter (allen in Spanje), enkelarmige studie (GEM1402) van nivo+ipi in patiënten met mUM. Mediane follow up 14,1 maanden.	n=52	Volwassen patiënten met mUM zonder voorgaande behandelingen, ECOG performance status $\leq 1$ .	Nivolumab 1 mg/kg in combinatie met ipilimumab 3 mg/kg IV in 3-wekelijkse cyclus gedurende 4 cycli. Vervolgens monotherapie met nivolumab 3 mg/kg IV in 2-wekelijkse cyclus.	OS na 1 jaar (primair), RR, OR, CR, PR, PFS.
Hassel, 2023	3 jaar follow-up data van IMCgp100-202 (zie Nathan, 2021). Mediane follow-up 43,3 maanden.				
Piulats, 2023	Indirecte vergelijking (propensity-score IPTW) van tebentafusp en pembrolizumab (IMCgp100-202) met nivo+ipi (GEM1402) m.b.v. individuele patiënt data. Mediane follow-up: tebentafusp en pembrolizumab 43,3 maanden; nivo+ipi 35 maanden.	n=285 (tebentafusp n=245; pembrolizumab n=95; nivo+ipi n=45). Alleen patiënten die daadwerkelijk behandeling ontvangen hadden met complete data over covariabelen werden geïncludeerd.	Volwassen patiënten met mUM zonder voorgaande behandelingen, ECOG performance status $\leq 1$ .	Tebentafusp en pembrolizumab: zie Nathan, 2021; Nivo+ipi: zie Piulats, 2021	OS (primair: tebentafusp vs nivo+ipi; secundair: pembrolizumab vs nivo+ipi)

IPTW: *inverse probability of treatment weighting*; mUM: gemetastaseerd uveamelanoom; nivo+ipi: nivolumab in combinatie met ipilimumab.

## Bijlage 3a: Overzicht geëxcludeerde studies

<b>Eerste auteur, jaar van publicatie</b>	<b>Reden van exclusie</b>
Hamid, 2023	Fase 1 studie tebentafusp in cutaan melanoom
Tong, 2023	Fase 1 studie nivo+ipi in combinatie met percutane hepatische perfusie (Chopin trial)
Carvajal 2022	Fase 1 studie van tebentafusp, waarin de behandeldosering voor fase 2 onderzoek onderzocht werd
Minor, 2022	Pilot studie van bestraling vervolgd door nivo+ipi
Logan, 2020	Case report van nivo+ipi
Miles, 2020	Case report van nivo+ipi
Chan, 2017	Case report van nivo+ipi
Heppt, 2017	Studie waarin prognotische factoren onderzocht werden voor behandeling met PD-1 inhibitors en of anti-CTLA4 in mUM
Afzal, 2018	Case report van nivo+ipi
Rapisuwon, 2019	Case report van nivo+ipi
Middleton, 2020	Fase 1/2 trial van tebentafusp in gemetastaseerd melanoom
Sander, 2021	Studie waarin prognotische factoren onderzocht werden voor behandeling met immuun checkpoint inhibitors in mUM
Tong, 2022	Studie protocol van fase 1b/2 studie nivo+ipi in combinatie met percutane hepatische perfusie (Chopin trial)
Kraehenbuehl, 2022	Pilot trial van nivo+ipi in combinatie met arginine deprivatie.
Yu, 2022	Case report van nivo+ipi.
Reiter, 2023	Case report van nivo+ipi na behandeling met tebentafusp
Dummer, 2023	Nivo+ipi in gevorderd melanoom



Heppt, 2019	Retrospectieve multi-center studie van immuun checkpoint inhibitors (CTLA-4+PD-1) in mUM. Er werd zowel nivolumab als pembrolizumab gebruikt voor PD-1 inhibitie, zonder subgroep analyse voor alleen nivolumab.
Karivedu, 2019	Case series van nivo+ipi in mUM
Karivedu, 2019	Correctie van case series van nivo+ipi in mUM (Karivedu 2019)
Geen auteur, 2020	Melding van correctie van Najjar, 2020
Carvajal, 2022	Fase 1/2 multicenter, enkelarmige studie van tebentafusp na primaire behandeling in patiënten met mUM. Vanaf tweede behandellijn.
Tomsitz, 2023	Retrospectieve, multicenter cohort studie van tebentafusp in patiënten met mUM. Zowel vanaf eerste als latere behandellijnen.
Najjar, 2020	Retrospectieve, enkelarmige, multicenter (allen in Verenigde Staten), cohortstudie waarin nivo+ipi onderzocht werd in patiënten met mUM. Zowel vanaf eerste als latere behandellijnen.
Pelster, 2021	Fase 2, single-center, enkelarmige studie van nivo+ipi in patiënten met mUM. Zowel vanaf eerste als latere behandellijnen.
Salaün, 2022	Retrospectieve, single-center, cohort studie van nivo+ipi in patiënten met mUM. Zowel vanaf eerste als latere behandellijnen.
Petzold, 2023	MAIC tussen ICB (CTLA-4+PD-1) en tebentafusp in gemetastaseerd uveum melanoom waarin Kaplan-Meier curves en individuele patiëntdata zijn gebruikt uit 55 onafhankelijke studies.

mUM: gemetastaseerd uveamelanoom; Nivo+ipi: nivolumab in combinatie met ipilimumab

## Bijlage 4b: Overzicht geëxcludeerde studies, meegenomen in overige overwegingen

Eerste auteur, jaar van publicatie	Type onderzoek	Aantal patiënten	Patiëntkenmerken	Interventie en vergelijkende behandeling	Relevante uitkomstmaten
Carvajal, 2022	Fase 1/2 multicenter, enkearmige open label studie van tebentafusp na primaire behandeling in patiënten met gemetastaseerd uveum melanoom (mUM). Mediane follow up 19,5 maanden	n= 127	Patiënten (≥ 12 jaar) met mUM met ≥1 voorgaande behandellijnen, ECOG performance status ≤1 voor patiënten ≥18 jaar; Karnofsky performance status ≥70 voor patiënten van ≥16 en <18 jaar; Lansky performance status van ≥70 voor patiënten van ≥12 en <16 jaar	Tebentafusp eenmaal per week IV 20 µg op dag 1, 30 µg op dag 8, 68 µg op dag 15 en vervolgens wekelijks 68 µg	Fase 2: ORR (primair), PFS, OS, DoR, DCR (secundair)
Tomsitz, 2023	Retrospectieve, multicenter cohort studie van tebentafusp in patiënten met mUM. Mediane follow up 2 maanden.	n= 78	Volwassen patiënten met mUM en ≥1 ontvangen tebentafusp doses in de eerste of tweede behandellijn.	Tebentafusp. Dosering is niet gegeven.	OR, PFS, OS
Najjar, 2020	Retrospectieve, enkelarmige, multicenter (allen in Verenigde Staten), cohortstudie waarin nivo+ipi onderzocht werd in patiënten met mUM	n= 89	Patiënten met mUM met minstens ≥1 ontvangen nivo+ipi doses.	Nivolumab in combinatie met ipilimumab. Doseringen zijn niet gegeven.	ORR, PR, CR, OS en PFS

Pelster, 2021	Fase 2, single-center, enkelarmige studie van nivo+ipi in patiënten met mUM	n= 35	Volwassen patiënten met mUM, ECOG performance status $\leq 1$ . Patiënten mochten (meerdere) voorgaande behandellijnen hebben ontvangen.	Nivolumab 1 mg/kg in combinatie met ipilimumab 3 mg/kg IV in 3-wekelijkse cyclus gedurende 4 cycli. Vervolgens monotherapie met nivolumab 3 mg/kg IV in 2-wekelijkse cyclus. Deze laatste dosering werd gedurende de studie veranderd naar 480 mg IV iedere 4 weken op basis van het aangepaste FDA label.	ORR (primair), PFS, OS, OS na 1 jaar
Salaün, 2022	Retrospectieve, single-center, cohort studie van nivo+ipi in patiënten met mUM.	n= 47	Volwassen patiënten met mUM en $\geq 1$ ontvangen nivo+ipi dosis.	nivolumab 1 mg/kg + ipilimumab 3 mg/kg (49%) of nivolumab 3 mg/kg + ipilimumab 1 mg/kg (51%)	OR, PFS OS
Petzold, 2023	MAIC tussen ICB (CTLA-4+PD-1) en tebentafusp in gemetastaseerd uveamelanoom waarin Kaplan-Meier curves en individuele patiëntdata zijn gebruikt uit 55 onafhankelijke studies.	n= 2682 voor OS en 2258 voor PFS	Patiënten met mUM en systemische behandeling	Tebentafusp vs combinatiebehandeling van ICI's (ipilimumab met nivolumab of pembrolizumab), monotherapie van een ICI of chemotherapie. Doseringen zijn niet gegeven.	OS, PFS

Nivo+ipi: nivolumab in combinatie met ipilimumab.

## Bijlage 5: Overzicht gebruikte richtlijnen en standaarden

<b>Organisatie, ref</b>	<b>Datum</b>	<b>Titel</b>
EMA / CBG	2022	Samenvatting van de productkenmerken tebentafusp
EMA / CBG	2011	Samenvatting van de productkenmerken ipilimumab
EMA / CBG	2015	Samenvatting van de productkenmerken tebentafusp
EMA / CBG	2022	European Public Assessment Report (EPAR) tebentafusp
NICE	2015	Uveal Melanoma UK National Guidelines

## Bijlage 6a: Baseline tabel geïnccludeerde studies

Variabele	IMCgp100-202 (n= 378) <sup>[26, 27]</sup>		GEM-1402 <sup>[29]</sup>
	Tebentafusp (n=252)	Behandeling naar keuze van de behandelende arts (monotherapie van pembrolizumab, ipilimumab of dacarbazine) (n=126)	Nivolumab in combinatie met ipilimumab (n=52)
Mediane leeftijd (range), jaren	64 (23-92)	66 (25-88)	59 (26-84)
Mannen	51	49	56
Mediane tijd sinds primaire diagnose (range), jaren	3.0 (0.1-25)	2,4 (0,1-36)	-
Voorgaande behandellijnen in gemetastaseerde setting, mediaan aantal (range)	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0)
0	100	100	100
1	-	-	0
≥2	-	-	0
ECOG-status			
0	76	67	85
1	19	25	15
2	0	1	0
Niet bekend	4	7	
Lactate dehydrogenase >BN	36	37	31
Grootste laesie van metastasen <sup>‡</sup>			
≤3.0 cm, stadium M1a	55	56	64
3.1 to 8.0 cm, stadium M1b	37	37	31
≥8.1 cm, stadium M1c	8	8	6
Locatie van metastasen			
Alleen hepatisch	52	47	-

Alleen extrahepatisch	4	8	-
Zowel hepatisch als extrahepatisch	44	44	-
Onbekend	<1	2	-
Voorgaande chirurgische behandeling voor mUM	10	7	5,8

Getallen zijn weergegeven in % tenzij anders aangegeven. Door afronding kan de som van getallen mogelijk niet op 100% uitkomen.

\*Mediane tijd tussen primaire diagnose en diagnose van metastasen

BN, bovengrens normaalwaarde; ECOG, The Eastern Cooperative Oncology Group; mUM, gemetastaseerde uveamelanoom.

## Bijlage 5b: Baseline tabel gewogen patiëntkarakteristieken IPTW-analyse (Piulats et al. 2023)

<b>Variabele</b>	<b>IMCgp100-202 (n= 378) [26, 27]</b>	<b>GEM-1402(n=52)[29]</b>
	<b>Tebentafusp (n=240†)</b>	<b>Nivolumab in combinatie met ipilimumab (n=45†)</b>
Gewogen aantal patiënten*	240*	241,9*
Gemiddelde leeftijd (SD), jaren	61,2 (12,0)	61,7 (30,2)
Mannen	122 (50,8%)	112,6 (46,6%)
Lactate dehydrogenase >BN	84 (35,0%)	81,8 (33,8%)
Alkalische fosfatase >BN	51 (21,3%)	50,6 (20,9%)
Locatie van metastasen		
Alleen extrahepatisch	9 (3,8%)	8,5 (3,5%)
Alleen hepatisch	123 (51,3%)	124,0 (51,3%)
Zowel hepatisch als extrahepatisch	108 (45,0%)	109,4 (45,2%)
ECOG-status o	191 (79,6%)	199,3 (82,4%)
Gemiddelde tijd sinds primaire diagnose (SD), jaren	4,0 (4,4)	4,1 (9,6)

Getallen zijn weergegeven in aantal (%) tenzij anders aangegeven.

\*gewogen aantal patiënten is de som van alle gewichten.

†aantal patiënten dat daadwerkelijk de behandeling heeft ontvangen met volledige gegevens over covariabelen.

BN, bovengrens normaalwaarde; ECOG, The Eastern Cooperative Oncology Group.








## Bijlage 7c: Baseline tabel geëxcludeerde studies, meegenomen in overige overwegingen

Variabele	Tebentafusp		Nivolumab in combinatie met ipilimumab		
	Carvajal, 2022 (n=127)[31]	Tomsitz, 2023 (n=78)[35]	Pelster, 2021 (n=35)[32]	Najjar, 2020 (n=89)[33]	Salaün, 2022 (n=47)[34]
Mediane leeftijd (range), jaren	61 (25-88)	63 (27-91)	62 (30-76)	53 (16-83)	59 (49-64)
Mannen	50	50	34	53	51
Mediane tijd sinds primaire diagnose (range), jaren	4.4 (1-28)	3,0 (0-16)	-	-	-
Voorgaande behandellijnen in gemetastaseerde setting, mediaan aantal (range)	1 (1-5)	-	-	0 (0-4)	0(0-2)
0	0	49	57	55	94
1	66	-	29	-	0
≥2	34	-	15	-	6
ECOG-status					
0	70	82	71	56	83
1	30	15	29	24	17
2	0	3	0	4	0
Niet bekend	0	0	0	16	0
Lactate dehydrogenase >BN	58	45	43	18	21
Grootste laesie van metastasen‡					
≤3.0 cm, stadium M1a	35	-	49	-	-
3.1 to 8.0 cm, stadium M1b	39	-	40	-	-
≥8.1 cm, stadium M1c	13	-	11	-	-
Locatie van metastasen					
Alleen hepatisch	37	44	31	-	-
Alleen extrahepatisch	3	3	20	-	-
Zowel hepatisch als extrahepatisch	59	54	49	-	-
Onbekend	1	0	0	-	-
Voorgaande chirurgische	12	-	-	-	-



behandeling voor mUM					
----------------------	--	--	--	--	--

## Bijlage 8: Beoordeling risico op bias

	Random sequence generation (selection bias)						
	Allocation concealment (selection bias)						
	Blinding of participants and personnel (performance bias)						
	Blinding of outcome assessment (detection bias)						
	Incomplete outcome data (attrition bias)						
	Selective reporting (reporting bias)						
	Other bias						
Hassel et al. 2023							

De studie werd uitgevoerd in een open-label setting. De response, OS en PFS werden onderzocht door een geblindeerde onafhankelijk comitee. Keuzes met betrekking tot het staken van behandeling werd bepaald door de niet-geblindeerde behandelende arts.

Door het Zorginstituut aangepaste versie van de Newcastle-Ottawa Scale voor de beoordeling van de IPTW-analyse van Piulats et al. 2023.

<b>Selection</b>	
Selection of the non-exposed cohort (selectie)	<p><b>Somewhat representative of the average patient in the community.</b>                  Er is in de IPTW-analyse door middel van propensity scores ervoor gezorgd dat de populaties met elkaar overeen kwamen. In de EPAR worden de ECOG status, LDH en ALP waarden, grootte van levermetastasen, en metastase status (wel of niet alléén hepatische metastasen) beschreven als key prognostic factors. Behalve de grootte van de levermetastase werden alle prognostische factoren meegenomen als covariabele in de IPTW-analyse. De covariabelen werden voorafgaand aan de uitgevoerde analyse vastgesteld. Daarentegen zullen er altijd verschillen zijn in prognostische factoren die niet gemeten zijn (<i>unmeasured confounding</i>), die niet bekend zijn of waarvoor niet gecorrigeerd kon worden (<i>residual confounding</i>). Zo was HLA-A*02:01 status niet bekend in de studie van nivolumab in combinatie met ipilimumab terwijl alle patiënten uit de tebentafusp-studie HLA-A*02:01-positief waren. Het is onduidelijk of HLA-A*02:01 status de prognose van mUM kan beïnvloeden. Wel werd met data uit één ziekenhuis (het ziekenhuis waarvan de patiënten van Piulats et al. 2021 afkomstig zijn) onderzocht of HLA-A*02:01 status een prognostische factor kon zijn (n=40). Hieruit werd geen verband gevonden tussen HLA-A*02:01 status en OS in mUM patiënten. Hoewel het er op basis van deze gegevens geen indicatie was voor een prognostisch effect van de HLA-A*02:01 status, is er niet voldoende bewijs voor een eenduidige conclusie.</p> <p><b>Drawn from the same community as the exposed cohort.</b>                  De inclusiecriteria waren vergelijkbaar tussen beide studies. Een inclusie criterium dat wel aanwezig was in de tebentafusp-studie maar niet in de studie van nivolumab in combinatie met ipilimumab was een levensverwachting van &gt;3 maanden. Het is onduidelijk of patiënten van de studie van nivolumab in combinatie met ipilimumab met een levensverwachting van minder dan 3 maanden geïnccludeerd werden. De nivolumab in combinatie met ipilimumab-populatie waren allen afkomstig uit Spanje terwijl de patiënten van tebentafusp-studie afkomstig zijn uit verschillende Europese landen, Canada, de Verenigde Staten en Rusland. De patiënten uit de nivolumab in combinatie met ipilimumab-populatie zijn daarom wel afkomstig uit dezelfde populatie als de tebentafusp-studie hoewel variabiliteit van het land van afkomst ontbreekt. Het is niet duidelijk of de kwaliteit van de zorg in Spanje vergelijkbaar is met de geleverde zorg in de landen waarin de patiënten uit de tebentafusp-studie behandeld werden. Daarentegen liet een sensitiviteitsanalyse met de data uit Piulats et al. 2023 zien dat het land van de behandeling geen significante prognostische factor was.</p>
Ascertainment of exposure (misclassificatie)	<p><b>Secure record.</b>                  In beide studies werd de <i>intention to treat</i> populatie (ITT) onderzocht. In de tebentafusp-studie ontvingen 245 van de 252 ITT patiënten tebentafusp. In Piulats et al. 2021 ontvingen alle patiënten (n=52) van de ITT populatie nivolumab in combinatie met ipilimumab. In de IPTW-analyse van Piulats et al. 2023 werden alleen patiënten geïnccludeerd die daadwerkelijk hun toegewezen behandeling hadden ontvangen en waarvoor complete data over covariabelen beschikbaar was.</p>
Demonstration that	<b>Yes.</b>

outcome of interest was not present at start of study	Dit gaat over in hoeverre de uitkomst (differentiële) invloed heeft gehad op misclassificatie van de interventie. Dit speelt vooral een rol bij retrospectieve studies (case-control), waarin patiënten zelf moeten aangeven of ze de interventie hebben gehad (bijv. patiënten die een bepaalde uitkomst hebben herinneren zich beter dat ze de interventie hebben gehad). In de voorliggende beoordeling is dit niet aan de orde.
<b>Comparability</b>	
Comparability of cohorts on the basis of the design or analysis	Er is sprake van een indirecte vergelijking van één arm uit een RCT (tebentafusp) en een enkelarmige fase II studie (nivolumab in combinatie met ipilimumab). Er is gecorrigeerd voor de verschillen in 9 belangrijke prognostische patiëntkarakteristieken. De behandelarmen kwamen in de IPTW-analyse na correctie goed met elkaar overeen waardoor er geen ernstig risico is op aanvullende confounding, naast de eerder besproken mogelijke <i>unmeasured</i> en <i>residual confounding</i> .
<b>Outcome</b>	
Assessment of outcome	Beide studie zijn open-label. In de tebentafusp-studie werden uitkomstmaten door een <i>independent assessment committee</i> onderzocht. In de studie van nivolumab in combinatie met ipilimumab werd niet aangegeven door wie de uitkomstmaten onderzocht werden en zijn daarom naar verwachting door de onderzoekers zelf onderzocht. De PFS en OS zijn harde uitkomstmaten. Indien het nivolumab in combinatie met ipilimumab niet door een <i>independent assessment committee</i> werd onderzocht is het alsnog onwaarschijnlijk dat dit voor een risico op bias zorgen met betrekking tot de overleving. Blinding is wel relevant bij uitkomstmaten als de kwaliteit van leven en ongunstige effecten.  In de IPTW-analyse werd zowel een hoofdanalyse als sensitiviteitsanalyses uitgevoerd. In alle sensitiviteitsanalyses bleef de OS constant in voordeel voor tebentafusp met een voordeel van $HR \leq 0,61$
Was follow-up long enough for outcomes to occur	<b>Yes</b> De mediane follow up was 43,3 maanden voor tebentafusp en 35 maanden voor nivolumab in combinatie met ipilimumab. De minimale gewenste follow up is 13 maanden.
Adequacy of follow up of cohorts	<b>Yes</b> In beide studies waren volgens de CONSORT diagrammen geen patiënten gestopt met deelname door <i>lost to follow-up</i> .


## Bijlage 9: GRADE evidence profiel

Directe vergelijking tebentafusp versus behandeling naar keuze van de behandelende arts (monotherapie van pembrolizumab, ipilimumab of dacarbazine) bij HLA-A\*02:01-positieve volwassen patiënten met een niet-resectabel of gemetastaseerd uveamelanoom: GRADE evidence profile.

Certainty assessment							Aantal patiënten		Effect		Certainty	Importantie
Aantal studies	Studieopzet	Risk of bias	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauwkeurigheid	Andere factoren	tebentafusp	behandeling naar keuze van de behandelende arts	Relatief (95% BI)	Absoluut		

Op basis van Hassel et al. 2023<sup>[27]</sup> (mediane follow-up 43,3 maanden)


Overleving (gemeten door algehele overleving [OS]) MCID: HR<0,7 en >16 weken overlevingswinst

1	gerandomiseerde trials	niet ernstig <sup>a</sup>	niet ernstig	niet ernstig	ernstig <sup>b</sup>	niet gevonden	68/252 (27,0%)†; mediane OS (95% BI): 21,6 maanden (19,0 tot 24,3)	23/126 (18,3%)†; mediane OS (95% BI): 16,9 maanden (12,9 tot 19,5)	<b>HR 0.68</b> (0.54 tot 0.87)	+4,7 maanden	 Redelijk	Cruciaal
---	------------------------	---------------------------	--------------	--------------	----------------------	---------------	--	--	-----------------------------------	--------------	---	----------

Kwaliteit van leven - niet gerapporteerd

-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	Cruciaal
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----------

Interventiegerelateerde graad 3-5 ongunstige effecten (MCID: RR 0,75 of 1,25)

1	gerandomiseerde trials	ernstig <sup>a</sup>	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	niet gevonden	116/245 (47,3%)	20/111 (18,0%)	<b>RR 2,62</b> (1,72 tot 3,99)	<b>292 meer per 1.000</b> (van 130 meer tot 539 meer)	 Redelijk	Cruciaal
---	------------------------	----------------------	--------------	--------------	--------------	---------------	-----------------	----------------	-----------------------------------	--	---	----------

Stakers als gevolg van ongunstige effecten (MCID: RR 0,75 of 1,25)

Certainty assessment							Aantal patiënten		Effect		Certainty	Importantie
Aantal studies	Studieopzet	Risk of bias	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauwkeurigheid	Andere factoren	tebentafusp	behandeling naar keuze van de behandelende arts	Relatief (95% BI)	Absoluut		
1	gerandomiseerde trials	ernstig <sup>a</sup>	niet ernstig	niet ernstig	zeer ernstig <sup>a</sup>	niet gevonden	5/245 (2.0%)	5/111 (5.0%)*	<b>RR 0,40</b> (0,12 tot 1,28)	<b>27 minder per 1.000</b> (van 40 minder tot 13 meer)	⊕○○○ Zeer laag	Cruciaal

BI: Betrouwbaarheidsinterval; HR: Hazard Ratio; MCID: Minimaal klinisch relevant verschil (*minimal clinically important difference*); RR: Risk ratio.

†3-jaarsschatting. \*Alleen het percentage, en niet het aantal, stakers als gevolg van ongunstige effecten werd gerapporteerd. Zowel 5 als 6 patiënten geven een incidentie van 5%. Om een bescheiden inschatting te maken is het aantal vastgesteld op 5.

a. Er is sprake van een gerandomiseerde, open-label, fase 3 studie. Er vond geen blinding plaats. De effectiviteits- en veiligheidsresultaten werden door een onafhankelijk monitoring committee onderzocht. Voor een harde uitkomstmaat als OS is onduidelijk in hoeverre blinding invloed kan hebben op de resultaten. Voor het vaststellen van ongunstige effecten bestaat er wel een ernstig risico op bias.

b. Het 95% BI van het effect (0,54 tot 0,87) overschrijdt de klinische relevantiegrens (0,7).

c. Gegevens met betrekking tot algehele overleving zijn nog immatuur. Ter benadering van de overleving wordt PFS beoordeeld als surrogaatuitkomstmaat. Het is niet duidelijk hoe het effect op PFS zich zal vertalen naar overleving. Volgens de GRADE methodiek moet het gebruik van een surrogaatuitkomstmaat gepaard gaan met het afwaarderen van de kwaliteit van bewijs met 1 of 2 niveaus.<sup>[37]</sup> Gezien het feit dat de correlatie tussen PFS en overleving onduidelijk is, wordt er met twee niveaus afgewaardeerd voor indirect bewijs.

d. Het 95% BI (0,60 tot 0,97) overschrijdt de klinische relevantiegrens (0,7).

e. Het 95% BI (0,12 tot 1,28) overschrijdt beide de klinische relevantiegrenzen (respectievelijk 0,75 en 1,25).

Indirecte vergelijking (IPTW en naïef) tebentafusp versus nivolumab in combinatie met ipilimumab bijleukocytenantigeen (HLA)-A\*02:01-positieve volwassen patiënten met een niet-resectabel of gemetastaseerd uveamelanoom: GRADE evidence profile.

Certainty assessment							Aantal patiënten		Effect		Certainty	Importantie
Aantal studies	Studieopzet	Risk of bias	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauwkeurigheid	Andere factoren	tebentafusp	nivo+ipi	Relatief (95% BI)	Absoluut		

Op basis van Piulats et al. 2023<sup>[26]</sup> (gecorrigeerde indirecte vergelijking van IMCgp100-202, mediane follow up 43,3 maanden voor tebentafusp vs GEM-1402, mediane follow-up 35 maanden voor nivo+ipi)

Overleving (gemeten door algehele overleving [OS]) MCID: HR<0,7 en >16 weken overlevingswinst

1	observationale studies	zeer ernstig <sup>a</sup>	niet ernstig	niet ernstig <sup>b</sup>	ernstig <sup>c</sup>	niet gevonden	↓ mediane OS (95% BI): 21,7 maanden (18,6 tot 28,6)	* mediane OS (95% BI): 12,6 maanden (niet gerapporteerd)	<b>HR 0,52</b> (0,35 tot 0,78)	<b>+9,0 maanden</b>	⊕○○○ Zeer laag	Cruciaal
---	------------------------	---------------------------	--------------	---------------------------	----------------------	---------------	--	---	-----------------------------------	---------------------	-------------------	----------

Op basis van Hassel et al. 2023 en Piulats et al. 2021 (naïeve indirecte vergelijking van IMCgp100-202, mediane follow up 43,3 maanden voor tebentafusp vs GEM-1402, mediane follow-up 13,4 maanden voor nivo+ipi)

Overleving (gemeten door progressievrije overleving [PFS]) MCID: HR<0,7 en >16 weken overlevingswinst

2	observationale studies	zeer ernstig <sup>d</sup>	niet ernstig	zeer ernstig <sup>a</sup>	zeer ernstig <sup>d</sup>	niet gevonden	- mediane PFS (95% BI): 3,4 maanden (3,0 tot 5,4)	48/52 (92.3%); mediane PFS (95% BI): 3,0 maanden (2,0 tot 4,1)	Niet te berekenen	<b>+0,4 maanden</b>	⊕○○○ Zeer laag	Cruciaal
---	------------------------	---------------------------	--------------	---------------------------	---------------------------	---------------	--	---	-------------------	---------------------	-------------------	----------

Kwaliteit van leven - niet gerapporteerd

-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	Cruciaal
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----------

Interventiegerelateerde graad 3-5 ongunstige effecten (MCID: RR 0,75 of 1,25)

Certainty assessment							Aantal patiënten		Effect		Certainty	Importantie
Aantal studies	Studieopzet	Risk of bias	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauwkeurigheid	Andere factoren	tebentafusp	nivo+ipi	Relatief (95% BI)	Absoluut		
2	observationale studies	zeer ernstig <sup>d</sup>	niet ernstig	niet ernstig	ernstig <sup>a</sup>	niet gevonden	116/245 (47.3%)	30/52 (57.7%)	<b>RR 0.82</b> (0,62 tot 1,07)	<b>104 minder per 1.000</b> (van 219 minder tot 40 meer)	⊕○○○ Zeer laag	Cruciaal

**Stakers als gevolg van ongunstige effecten (MCID: RR 0,75 of 1,25)**

2	observationale studies	zeer ernstig <sup>d</sup>	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	niet gevonden	5/245 (2.0%)	12/52 (23.1%)	<b>RR 0,09</b> (0,03 tot 0,24)	<b>210 minder per 1.000</b> (van 224 minder tot 175 minder)	⊕⊕○○ Laag	Cruciaal
---	------------------------	---------------------------	--------------	--------------	--------------	---------------	--------------	---------------	-----------------------------------	--	--------------	----------

BI: Betrouwbaarheidsinterval; nivo+ipi: nivolumab in combinatie met ipilimumab; RR: Risk ratio

†Het precieze aantal patiënten dat in leven was na een mediane follow-up van 43,3 maanden is niet gerapporteerd; 73% van de patiënten waren naar schatting overleden na 3 jaar.<sup>[26]</sup> \*Het aantal patiënten dat in leven was na een follow-up van 35 maanden is niet gerapporteerd; 38/52 (73.1%) patiënten waren overleden na een follow-up van 13,4 maanden.<sup>[29]</sup>

- Het betreft een gecorrigeerde indirecte vergelijking van de enkelarmige fase 2 studie van Piulats et al. 2021 en één interventiearm uit de fase 3 studie van Hassel et al. 2023. Hierdoor bestaat er een zeer ernstig risico op bias. Volgens de GRADE guidance wordt er bij observationele data initieel uitgegaan van een lage kwaliteit van bewijs.
- Onder Risk of bias is al afgewaardeerd voor bias als gevolg van de indirecte vergelijking. Er waren geen aanvullende redenen om af te waarden voor indirect bewijs.
- Het 95% BI (0,35 tot 0,78) overschrijdt de klinische relevantiegrens (0,7).
- Het betreft een naïeve indirecte vergelijking van de enkelarmige fase 2 studie van Piulats et al. 2021 en één interventiearm uit de fase 3 studie van Hassel et al. 2023. Hierdoor bestaat er een zeer ernstig risico op bias. Volgens de GRADE guidance wordt er bij observationele data initieel uitgegaan van een lage kwaliteit van bewijs.
- Gegevens met betrekking tot algehele overleving zijn nog immatuur. Ter benadering van de overleving wordt PFS beoordeeld als surrogaatkomstmaat. Het is niet duidelijk hoe het effect op PFS zich zal vertalen naar overleving. Volgens de GRADE methodiek moet het gebruik van een surrogaatkomstmaat gepaard gaan met het afwaarden van de kwaliteit van bewijs met 1 of 2 niveaus.<sup>[37]</sup> Gezien het feit dat de correlatie tussen PFS en overleving onduidelijk is, wordt er met twee niveaus afgewaardeerd voor indirect bewijs.
- Er is geen HR (en 95% BI) beschikbaar waardoor er geen uitspraak gedaan kan worden met betrekking tot de precisie.
- Het 95% BI (0,62 tot 1,07) overschrijdt de klinische relevantiegrens (0,75)





## Literatuur

1. *SmPC Tebentafusp (Kimmtrak)*. 2022; Available from: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kimmtrak-epar-product-information\\_nl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kimmtrak-epar-product-information_nl.pdf).
2. Kaliki, S. and C.L. Shields, *Uveal melanoma: relatively rare but deadly cancer*. Eye (Lond), 2017. **31**(2): p. 241-257.
3. Krantz, B.A., et al., *Uveal melanoma: epidemiology, etiology, and treatment of primary disease*. Clin Ophthalmol, 2017. **11**: p. 279-289.
4. Tong TML, B.M., Speetjens F, *De behandeling van gemetastaseerd uveamelanoom: huidige en toekomstige therapeutische opties*. NTVO, 2021: p. 161-167.
5. Yanoff M, S.J., *Ocular Pathology Uvea*. Vol. 8. 2020.
6. Kobrinski, D.A., H. Yang, and M. Kittaneh, *BAP1: role in carcinogenesis and clinical implications*. Transl Lung Cancer Res, 2020. **9**(Suppl 1): p. S60-S66.
7. *Uitzaaiingen van oogmelanoom*. 2022; Available from: <https://www.kanker.nl/kankersoorten/oogmelanoom/algemeen/uitzaaiingen-van-oogmelanoom>.
8. Nathan, P., et al., *Uveal Melanoma UK National Guidelines*. Eur J Cancer, 2015. **51**(16): p. 2404-12.
9. *Overlevingscijfers van oogmelanoom 2022*.
10. *Nederlandse versie van richtlijn Uveamelanoom beschikbaar*. 2017; Available from: <https://iknl.nl/nieuws/2017/nederlandse-versie-van-richtlijn-uveamelanoom-besc>.
11. *Tebentafusp Horizonscan geneesmiddelen*. 2022.
12. Romaniuk, D.S., et al., *Rapid Multiplex Genotyping of 20 HLA-A(\*)02:01 Restricted Minor Histocompatibility Antigens*. Front Immunol, 2019. **10**: p. 1226.
13. *Decoding HLA-A: Common Allele Variants and Their Clinical Implications*. 2023; Available from: [https://thesequencingcenter.com/decoding-hla-a-common-allele-variants-and-their-clinical-implications/#:~:text=HLA%2DA\\*02%3A01,%2D40%25%20of%20East%20Asians](https://thesequencingcenter.com/decoding-hla-a-common-allele-variants-and-their-clinical-implications/#:~:text=HLA%2DA*02%3A01,%2D40%25%20of%20East%20Asians).
14. Andreoli, M.T., W.F. Mieler, and Y.I. Leiderman, *Epidemiological trends in uveal melanoma*. Br J Ophthalmol, 2015. **99**(11): p. 1550-3.
15. *Behandeling van uitgezaaid oogmelanoom*. 2022; Available from: <https://www.kanker.nl/kankersoorten/oogmelanoom/behandelingen/behandeling-van-uitgezaaid-oogmelanoom>.
16. Medicine, J.H., *Alagille Syndrome*
17. *Nieuw middel beschikbaar voor mensen met uitgezaaid oogmelanoom*. 2021; Available from: <https://www.stichtingmelanoom.nl/single-post/nieuw-middel-beschikbaar-voor-mensen-met-uitgezaaid-melanoom>.
18. Larkin, J., et al., *Five-Year Survival with Combined Nivolumab and Ipilimumab in Advanced Melanoma*. N Engl J Med, 2019. **381**(16): p. 1535-1546.
19. Hodi, F.S., et al., *Nivolumab plus ipilimumab or nivolumab alone versus ipilimumab alone in advanced melanoma (CheckMate 067): 4-year outcomes of a multicentre, randomised, phase 3 trial*. Lancet Oncol, 2018. **19**(11): p. 1480-1492.
20. Sheth, M. and J. Ko, *Exploring the relationship between Overall Survival (OS), Progression Free Survival (PFS) and Objective Response Rate (ORR) in patients with advanced melanoma*. Cancer Treat Res Commun, 2021. **26**: p. 100272.

21. Gyawali B, S., Ando Y, *Correlation and differences in Effect sizes between Progression Free Survival (PFS) and Overall Survival (OS) among PD-1 inhibitors*. *Annals of Oncology*, 2017. **28**: p. 411.
22. Nie, R.C., et al., *Surrogate endpoints for overall survival in anti-programmed death-1 and anti-programmed death ligand 1 trials of advanced melanoma*. *Ther Adv Med Oncol*, 2020. **12**: p. 1758835920929583.
23. (BOM), N.-c.t.B.v.O.M. *PASKWIL-criteria*. 2023 15-05-2023]; Available from: <https://www.nvmo.org/over-de-adviezen/>.
24. Group, E.Q.o.L., *EORTC QLQ-C30 Scoring Manual*. Brussels. 2001.
25. Aaronson, N.K., et al., *The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology*. *J Natl Cancer Inst*, 1993. **85**(5): p. 365-76.
26. Nathan, P., et al., *Overall Survival Benefit with Tebentafusp in Metastatic Uveal Melanoma*. *N Engl J Med*, 2021. **385**(13): p. 1196-1206.
27. Hassel, J.C., et al., *Three-Year Overall Survival with Tebentafusp in Metastatic Uveal Melanoma*. *N Engl J Med*, 2023. **389**(24): p. 2256-2266.
28. Piulats, J.M., et al., *Overall Survival From Tebentafusp Versus Nivolumab Plus Ipilimumab in First Line Metastatic Uveal Melanoma: A Propensity Score Weighted Analysis*. *Ann Oncol*, 2023.
29. Piulats, J.M., et al., *Nivolumab Plus Ipilimumab for Treatment-Naive Metastatic Uveal Melanoma: An Open-Label, Multicenter, Phase II Trial by the Spanish Multidisciplinary Melanoma Group (GEM-1402)*. *J Clin Oncol*, 2021. **39**(6): p. 586-598.
30. Petzold, A., et al., *Is tebentafusp superior to combined immune checkpoint blockade and other systemic treatments in metastatic uveal melanoma? A comparative efficacy analysis with population adjustment*. *Cancer Treat Rev*, 2023. **115**: p. 102543.
31. Carvajal, R.D., et al., *Clinical and molecular response to tebentafusp in previously treated patients with metastatic uveal melanoma: a phase 2 trial*. *Nat Med*, 2022. **28**(11): p. 2364-2373.
32. Pelster, M.S., et al., *Nivolumab and Ipilimumab in Metastatic Uveal Melanoma: Results From a Single-Arm Phase II Study*. *J Clin Oncol*, 2021. **39**(6): p. 599-607.
33. Najjar, Y.G., et al., *Ipilimumab plus nivolumab for patients with metastatic uveal melanoma: a multicenter, retrospective study*. *J Immunother Cancer*, 2020. **8**(1).
34. Salaun, H., et al., *Nivolumab plus ipilimumab in metastatic uveal melanoma: a real-life, retrospective cohort of 47 patients*. *Oncoimmunology*, 2022. **11**(1): p. 2116845.
35. Tomsitz, D., et al., *Tebentafusp in Patients with Metastatic Uveal Melanoma: A Real-Life Retrospective Multicenter Study*. *Cancers (Basel)*, 2023. **15**(13).
36. Lebbe, C., et al., *Evaluation of Two Dosing Regimens for Nivolumab in Combination With Ipilimumab in Patients With Advanced Melanoma: Results From the Phase IIIb/IV CheckMate 511 Trial*. *J Clin Oncol*, 2019. **37**(11): p. 867-875.
37. Guyatt, G.H., et al., *GRADE guidelines: 8. Rating the quality of evidence--indirectness*. *J Clin Epidemiol*, 2011. **64**(12): p. 1303-10.



Zorginstituut Nederland

Budgetimpactanalyse van tebentafusp  
(Kimmtrak<sup>®</sup>) voor de indicatie humaan  
leukocytenantigeen (HLA)-A\*02:01 positieve  
volwassen patiënten met een niet-resectabel of  
gemetastaseerd uveamelanoom

Voor initiële beoordeling in het kader van pakketbeheer  
specialistische geneesmiddelen

Datum 15 januari 2024

Status Definitief

## Colofon

Zaaknummer	2022053179
Volgnummer	2023027588 MdeVries@zinl.nl
Auteur(s)	Mevr. L.M. Huis in 't Veld
Afdeling	Sector Zorg, afdeling Pakket
Fabrikant	Immunocore



## 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—8
2.3	Kosten per patiënt per jaar—8
2.4	Aannames—10
<b>3</b>	<b>Budgetimpactanalyse—11</b>
<b>4</b>	<b>Conclusie—13</b>
<b>5</b>	<b>Bijlage: extra scenario substitutie nivolumab in combinatie met ipilimumab—14</b>
<b>6</b>	<b>Referenties—17</b>





## 1 Inleiding

In het kader van de pakketbeoordeling van specialistische geneesmiddelen zal Zorginstituut Nederland advies uitbrengen over de verwachte kosten voor tebentafusp (Kimmtrak®) voor de behandeling van humaan leukocytenantigeen (HLA)-A\*02:01 positieve volwassen patiënten met een niet-resectabel of gemetastaseerd uveamelanoom.

Het doel van deze budgetimpactanalyse is een schatting te maken van de kosten die met het gebruik van het middel gepaard gaan. Hierbij wordt uitgegaan van de kosten wanneer alle patiënten met de indicatie waarvoor de Wetenschappelijke Advies Raad (WAR) een therapeutische meerwaarde heeft vastgesteld, ook daadwerkelijk met dit middel behandeld zouden worden. Indien relevant, wordt hierbij ook rekening gehouden met een eventuele kostenbesparing door substitutie van de huidige behandeling (in principe alleen geneesmiddelkosten).

### 1.1 **Geregistreerde indicatie**

Tebentafusp (Kimmtrak®) is geregistreerd voor 'humaan leukocytenantigeen (HLA)-A\*02:01 positieve volwassen patiënten met een niet-resectabel of gemetastaseerd uveamelanoom'.<sup>[1]</sup>

Tebentafusp heeft van EMA een weesgeneesmiddelen status verkregen in 2021.<sup>[2]</sup> De behandeling is in Nederland op dit moment beschikbaar voor patiënten volgens de geregistreerde indicatie via een early access programma (EAP).

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

Uveamelanoom is een kwaadaardige tumor in het oog en is de meest frequent voorkomende primaire nieuwvorming in het oog bij volwassenen. De afwijking begint bijna altijd in de laag achter het oogwit: de uvea, bestaande uit de iris, het corpus ciliare en de choroidea. Een uveamelanoom groeit meestal langzaam. Klachten ontstaan vaak pas na maanden tot jaren. Een eerste symptoom kan zijn: plotseling slechter zien of vlekken en flitsen zien. Veel patiënten met uveamelanoom ontwikkelen metastasen, veelal naar de lever.<sup>[3-5]</sup>

Er is geen specifieke Nederlandse richtlijn ontwikkeld voor de behandeling van patiënten met gemetastaseerd uveamelanoom (hierna mUM). De Britse richtlijn (Uveal Melanoma UK National Guidelines, 2015) vormt de basis voor de behandeling van mUM patiënten in Nederland. Behandelingen voor deze patiënten zijn schaars. Op basis van klinische expert opinie wordt aangegeven dat de mUM patiënten nu behandeld worden met behandeling naar keuze van de arts. In Nederland houdt dit in dat patiënten vaak worden behandeld in studies. Zeer sporadisch wordt de off-label behandeling met nivolumab in combinatie met ipilimumab ingezet.<sup>[6]</sup>

Tebentafusp is een bispecifiek fusie-eiwit dat bestaat uit een T-celreceptor, gefuseerd met een antistoffragment dat zich richt op CD3. Tebentafusp wordt gezien op de plek van nivolumab in combinatie met ipilimumab, enkel voor patiënten met een positieve HLA genotypering. Dit dient voorafgaand aan de behandeling te worden vastgesteld.<sup>[1]</sup>



## 2 Uitgangspunten

### 2.1 Aantal patiënten

Volgens de laatste complete cijfers voorafgaand aan de coronapandemie van de Nederlandse Kankerregistratie (NKR) van het IKNL (Integraal Kankercentrum Nederland) werden in 2019 in Nederland 242 patiënten gediagnosticeerd met uveamelanoom.<sup>[7]</sup>

Er heerst veel onzekerheid rondom de inschatting van het aantal patiënten die volgens de geregistreerde indicatie in aanmerking komen voor tebentafusp. Het Zorginstituut heeft om deze reden gerekend met twee scenario's om het aantal patiënten in te schatten. Scenario 1 betreft een inschatting op basis van NKR data en in scenario 2 wordt de inschatting van de beroepsgroep gehanteerd.

#### Scenario 1: NKR data

Op basis van de IMCgp100-202 fase 3 studie van Nathan et al. (2021) blijkt dat ongeveer 50% van de gediagnosticeerde patiënten in de studie metastasen ontwikkelen.<sup>[4]</sup>

Tebentafusp is alleen geregistreerd voor patiënten met een positieve HLA genotypering. In literatuur wordt aangegeven dat ongeveer de helft van de Westerse bevolking een positieve HLA genotypering heeft.<sup>[2]</sup> Dit wordt ook onderschreven door de beroepsgroep.

Tot slot gaat tebentafusp gepaard met enkele beperkingen en voorzorgen. Zo treedt het cytokine release syndroom (CRS) bij de meeste patiënten op die met tebentafusp behandeld worden. Een klinische expert die is geraadpleegd door de registratiehouder geeft aan dat ongeveer 25% van de patiënten niet fit genoeg (meer) is voor een behandeling met tebentafusp.

Samenvattende zullen er de komende 3 jaar ieder jaar 46 patiënten starten met tebentafusp (tabel 1).

**Tabel 1: Geschatte aantal patiënten met humaan leukocytenantigeen (HLA)-A\*02:01 positieve volwassen patiënten met een niet-resectabel of gemetastaseerd uveamelanoom dat jaarlijks in aanmerking komt voor behandeling met tebentafusp**

		bron
Aantal patiënten met uveamelanoom (UM) bij diagnose	242	IKNL <sup>[7]</sup>
Waarvan gemetastaseerde UM (50%)	121	Nathan et al. 2021 <sup>[4]</sup>
Waarvan een positieve HLA genotypering (50%)	61	EPAR <sup>[2]</sup>
Waarvan fit genoeg voor behandeling met tebentafusp (75%)	46	Klinische expert <sup>[6]</sup>
<b>Totale aantal patiënten dat jaarlijks voor tebentafusp in aanmerking komt</b>	<b>46</b>	

#### Scenario 2: beroepsgroep

Sinds 2021 loopt er een early access programma (EAP) waarin tebentafusp

beschikbaar wordt gesteld aan patiënten volgens de geregistreerde indicatie. Dit programma wordt uitgevoerd in één expertisecentrum in Nederland. Klinische experts uit dit expertisecentrum geven aan dat er ongeveer 50 mUM patiënten met een positieve HLA genotypering zijn behandeld in twee jaar tijd. Het wordt ingeschat dat er tussen de 25 en 30 patiënten per jaar in de praktijk tebentafusp krijgen. Gemiddeld genomen zijn dit afgerond 28 patiënten.

*Op dit moment is het niet zeker of de deelnemers in het EAP een volledige weerspiegeling zijn van de Nederlandse klinische praktijk. Om deze reden neemt het Zorginstituut deze getallen niet als enige uitgangspunt.*

Er lijkt op dit moment geen risico voor off-label gebruik van tebentafusp.<sup>[8]</sup> Op dit moment wordt tebentafusp als monotherapie en als combinatiebehandeling met pembrolizumab onderzocht in een fase 2/3 studie (IMCgp100-203 studie). Patiënten met een positieve HLA genotypering met eerder behandelde gevorderde melanoom kunnen worden geïnccludeerd. Daarnaast loopt er een cohort studie op basis van het early access programma (EAP). Middels dit EAP hebben patiënten toegang tot tebentafusp. Daarnaast zijn er studies naar de inzet van tebentafusp bij patiënten met moleculaire relapsed disease (MRD) melanoom in de huid en uvea.<sup>[9]</sup>

## 2.2 Substitutie

De vergelijkende behandeling voor deze patiënten bestaat uit behandeling naar keuze van de arts, wat maakt dat er geen substitutie plaatsvindt. Op basis van de richtlijnen en beschikbare literatuur wordt geen voorkeursbehandeling aangewezen. Behandeling met monotherapie van pembrolizumab, ipilimumab, nivolumab of dacarbazine zijn als monotherapie niet effectief gebleken voor mUM patiënten. Combinatietherapie van ipilimumab met nivolumab geeft vooralsnog de hoogste responspercentages (11%-21%). De eerstgenoemde monotherapieën worden in Nederland voor deze groep patiënten daarom geheel niet ingezet (zie paragraaf 1.2.4 farmacotherapeutisch rapport).

Patiënten met een positieve HLA genotypering worden op dit moment behandeld met behandeling naar keuze van de arts omdat er geen standaardbehandeling is. Hierdoor worden patiënten geadviseerd om deel te nemen aan klinische studies. Zeer sporadisch wordt off-label behandeld met combinatiebehandeling ipilimumab in combinatie met nivolumab. Echter wordt dit dus niet gezien als de standaard of gebruikelijke behandeling door klinische experts.<sup>[4, 2, 10, 11]</sup> In de bijlage wordt een inschatting gemaakt van de patiënten die behandeld werden met de off-label combinatiebehandeling, en ook in aanmerking zouden komen voor tebentafusp volgens de geregistreerde indicatie.

## 2.3 Kosten per patiënt per jaar

### Tebentafusp

Het geneesmiddel tebentafusp wordt wekelijks intraveneus toegediend. De aanbevolen dosering is 20 microgram tebentafusp op dag 1, 30 microgram op dag 8 en 68 microgram op dag 15. Na deze oplaadfase wordt de behandeling voortgezet met 68 microgram per week. De behandeling dient te worden voortgezet in de afwezigheid van onacceptabele toxiciteit van de behandeling.<sup>[1, 4]</sup>

De prijs per flacon tebentafusp van 200 microgram/0,5 mL (ofwel 100 microgram/mL) bedraagt €12.431 (taxe december 2023). De flacon is voor eenmalig gebruik, daarom zijn de kosten per toediening gelijk aan de kosten van een flacon á €12.431. De studie van Nathan et al. (2021) laat een gemiddelde behandelduur zien van 31 weken. De kosten van het eerste half jaar bedragen

€323.206 en de kosten in jaar 2 van 5 weken (31 – 26 weken) bedragen €62.155. De totale kosten per patiënt bedragen €385.361.

#### *Testkosten*

Alle patiënten dienen voorafgaand aan de toediening van tebentafusp getest te worden op HLA-A\*02:01 genotypering. Alleen patiënten met een positief genotype komen in aanmerking voor tebentafusp. De kosten van deze test bedragen ongeveer €195 euro op basis van het LUMC passantentarief. Deze BIA neemt alleen geneesmiddelkosten mee en daarom blijven de testkosten buiten beschouwing in de uiteindelijke berekening.

## 2.4 Aannames

De berekeningen zijn gebaseerd op de volgende aannames:

- 242 patiënten werden in 2019, het laatste complete jaar voorafgaand aan de corona pandemie, gediagnostiseerd met uveamelanoom.
- 50% van de patiënten heeft metastasen.
- 50% van de patiënten heeft een positieve HLA genotypering.
- 75% van de patiënten is fit genoeg om de behandeling met tebentafusp te ontvangen.
- Het aantal patiënten dat jaarlijks een behandeling met tebentafusp start ligt tussen de 28 en 46 patiënten.
- De marktpenetratie is direct 100%
- De gemiddelde behandelduur van tebentafusp is 31 weken.
- De therapietrouw bedraagt 100%
- In de BIA worden alleen kosten ten laste van het farmaciebudget meegenomen. Kosten voor bijvoorbeeld het testen en ziekenhuisopnames blijven buiten beschouwing.

### 3 Budgetimpactanalyse

In Tabel 5 en 6 staan de geneesmiddelkosten van de behandeling met tebentafusp, hier is nog geen rekening gehouden met substitutie. Scenario 1: patiënten op basis NKR data en scenario 2: patiënten op basis van de beroepsgroep gebaseerd op het EAP worden hieronder weergegeven. Mogelijke extra kosten of besparingen ten laste van het bredere gezondheidsbudget zijn hierbij buiten beschouwing gelaten.

#### **Scenario 1: NKR data**

**Tabel 5: Raming van de totale kosten van de toevoeging van tebentafusp aan het behandelarsenaal voor humaan leukocytenantigeen (HLA)-A\*02:01 positieve volwassen patiënten met een niet-resectabel of gemetastaseerd uveamelanoom**

	<b>Aantal patiënten</b>	<b>Kosten per patiënt</b>	<b>totaal</b>
Jaar 1			
Startende patiënten 1 <sup>e</sup> jaar	46	€323.206	€14.867.476
<b>Totaal</b>			<b>€14.867.476</b>
Jaar 2			
Startende patiënten 1 <sup>e</sup> jaar	46	€323.206	<b>€14.867.476</b>
Voortgezette behandeling 2 <sup>e</sup> jaar (overige 5 weken)	46	€62.155	€2.859.130
<b>Totaal</b>			<b>€17.726.606</b>
Jaar 3			
Startende patiënten 1 <sup>e</sup> jaar	46	€323.206	<b>€14.867.476</b>
Voortgezette behandeling 2 <sup>e</sup> jaar (overige 5 weken)	46	€62.155	€2.859.130
<b>Totaal</b>			<b>€17.726.606</b>

#### **Scenario 2: beroepsgroep**

**Tabel 6: Raming van de totale kosten van de toevoeging van tebentafusp aan het behandelarsenaal voor humaan leukocytenantigeen (HLA)-A\*02:01 positieve volwassen patiënten met een niet-resectabel of gemetastaseerd uveamelanoom**

	<b>Aantal patiënten</b>	<b>Kosten per patiënt</b>	<b>totaal</b>
Jaar 1			
Startende patiënten 1 <sup>e</sup> jaar	<b>28</b>	€323.206	€8.888.165
<b>Totaal</b>			<b>€8.888.165</b>
Jaar 2			
Startende patiënten 1 <sup>e</sup> jaar	28	€323.206	€8.888.165
Voortgezette behandeling 2 <sup>e</sup> jaar (overige 5 weken)	28	€62.155	€1.709.263
<b>Totaal</b>			<b>€10.597.428</b>
Jaar 3			
Startende patiënten 1 <sup>e</sup> jaar	28	€323.206	€8.888.165
Voortgezette behandeling 2 <sup>e</sup> jaar (overige 5 weken)	28	€62.155	€1.709.263
<b>Totaal</b>			<b>€10.597.428</b>





## 4 Conclusie

Deze budgetimpactanalyse maakt inzichtelijk wat de meerkosten zullen zijn wanneer tebentafusp beschikbaar komt voor patiënten volgens de geregistreerde indicatie. Jaarlijks komen er naar schatting tussen de 28 en 46 patiënten in aanmerking voor tebentafusp.

De kosten per patiënt per jaar voor tebentafusp bedragen €323.206 in het eerste half jaar en €62.155 in het tweede jaar. De totale kosten per patiënt bedragen €385.361. De totale behandelkosten van tebentafusp komen daarmee uit tussen de €10,6 miljoen en €17,7 miljoen.

In deze BIA bestaat er met name onzekerheid over het precieze aantal patiënten. Daarnaast bestaat er onzekerheid over de inschatting van het aantal patiënten, die in aanmerking komen voor tebentafusp, maar in de periode voorafgaand aan de beschikbaarheid van tebentafusp behandeld werden met nivolumab in combinatie met ipilimumab.

Tot slot valt het op dat de dosering van tebentafusp niet is afgestemd op het behandelingschema. In het kader van passende zorg en om verspilling tegen te gaan is het wenselijk dat er meerdere doseringen op de markt komen.

*De inhoudelijke bespreking is afgerond in de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) vergadering van 15-01-2024.*

## 5 Bijlage: extra scenario substitutie nivolumab in combinatie met ipilimumab

Een klein deel van de patiënten volgens de geregistreerde indicatie kregen voor het beschikbaar komen van tebentafusp (EAP) een behandeling met nivolumab in combinatie met ipilimumab. De klinische experts geven aan dat dit niet vaak voorkomt en het niet de standaardbehandeling is. In dit scenario worden deze kosten inzichtelijk gemaakt.

### Aantal patiënten

In de studie van Boer et al. wordt nivolumab in combinatie met ipilimumab onderzocht bij patiënten met gevorderd mucosaal- of uvea melanoom. De data zijn afkomstig uit het Nederlandse Melanoom Behandel Register, waar alle patiënten tussen 2013 en 2021 zijn geïnccludeerd. Er zijn hierin 13 patiënten met gevorderd uveamelanoom gevolgd in 2 jaar tijd. In de studie is geen onderverdeling gemaakt naar HLA-genotypering. De klinische experts schatten in dat ongeveer de helft HLA+ is en 75% fit genoeg is voor een behandelingen, en derhalve ook in aanmerking zou komen voor tebentafusp. Dit zijn de patiënten van belang in deze budgetimpactanalyse. Er zijn dus afgerond per jaar 2 patiënten (13 patiënten / 2jaar\*50% HLA+\*75% fitheid) die met nivolumab in combinatie met ipilimumab behandeld werden, die bij het beschikbaar komen van tebentafusp hiermee behandeld kunnen worden.

### Kosten per patiënt per jaar

De combinatiebehandeling nivolumab in combinatie met ipilimumab wordt net als tebentafusp intraveneus toegediend. Eerst wordt ipilimumab 3 mg /kg in combinatie met nivolumab 1mg/kg elke 3 weken toegediend (maximaal 4 doses). Daarna wordt 240 mg nivolumab elke 2 weken gegeven als monotherapie. Nivolumab monotherapie dient te worden voortgezet tot het moment dat de patiënt geen effect of onacceptabele toxiciteit ervaart van de behandeling.<sup>[12-14]</sup> Voor de berekening van de kosten wordt het gemiddelde gewicht uit de studie van Nathan et al. (2021) aangehouden (78,86 kg)<sup>[4]</sup>. In tabel 3 wordt een overzicht gegeven van de kosten van nivolumab in combinatie met ipilimumab (taxe december 2023).

**Tabel 3: kosten nivolumab in combinatie met ipilimumab**

Geneesmiddel	Dosering	Volume	Kosten/flacon	Kosten per dosering
Ipilimumab	5 mg/mL	10 mL	€3.268,50	€16.343*
		40 mL	€13.074,00	
Nivolumab	10 mg/mL	4 mL	€405,03	€810 (combi) en €2.430 (mono)**
		10 mL	€1.012,56	
		12 mL	€1.215,09	
		24 mL	€2.430,15	

\* Voor ipilimumab is er 236,58 mg (78,86 kg \* 3 mg/kg) ipilimumab nodig, afgerond 250 mg, wat neerkomt op €16.343.

\*\* Voor nivolumab als combinatie behandeling is afgerond 80 mg nodig en voor de monotherapie 240mg. Dit komt respectievelijk neer op €810 en €2430,15.

De kosten per toediening van nivolumab in combinatie met ipilimumab bedragen €17.153 (€16.343 + €810) en voor de maximale 4 doses €68.610 (€17.153 \* 4 doses). Hierna zullen patiënten de behandeling met nivolumab monotherapie voortzetten. De kosten per toediening van nivolumab bedragen €2.430. De

behandelduur wordt berekend aan de hand van de PFS afkomstig uit Piulats et al. (2021).<sup>[12]</sup> Hieruit blijkt dat patiënten een PFS van 3 maanden hebben. Dit staat gelijk aan de maximale 4 doses van de combinatiebehandeling (4 toedieningen \* 3 weken = 12 weken). De kosten per patiënt per jaar bedragen **€68.610,24** (= €17.153 \* 4 toedieningen) voor de combinatiebehandeling. Patiënten komen derhalve, op basis van de PFS, niet meer toe aan de monotherapie van nivolumab.

Op basis van de studie van Piulats et al. (2021) wordt inzichtelijk dat ongeveer 23% van de patiënten de behandeling met nivolumab in combinatie met ipilimumab staken vanwege ongunstige effecten. Vaak staken patiënten de behandeling met immunotherapie op basis van ongunstige effecten in het algemeen rondom de eerste twee cycli.<sup>[12, 15]</sup> Gezien de onzekerheden rondom het definitieve aantal stakers wordt dit niet verder doorgerekend. Het is mogelijk dat de kosten van nivolumab in combinatie met ipilimumab derhalve zijn overschat in deze budgetimpactanalyse voor patiënten met mUM. Zie tabel 7 en 8 voor de totale kosten en de meerkosten als er gerekend wordt met substitutie van nivolumab in combinatie met ipilimumab.

**Tabel 7: Raming van de totale kosten in het kader van de substitutie van nivolumab in combinatie met ipilimumab**

	Aantal patiënten	Kosten per patiënt	totaal
Jaar 1	2	€68.610,24	<b>€137.220</b>
Jaar 2	2	€68.610,24	<b>€137.220</b>
Jaar 3	2	€68.610,24	<b>€137.220</b>

**Tabel 8: Raming van de totale meerkosten van de toevoeging van tebentafusp aan het behandelarsenaal voor humaan leukocytenantigeen (HLA)-A\*02:01 positieve volwassen patiënten met een niet-resectabel of gemetastaseerd uveamelanoom, met inachtneming van de besparingen door substitutie**

Scenario 1 (NKR)			
	Jaar 1	Jaar 2	Jaar 3
Tebentafusp	€14.867.476	€17.726.606	€17.726.606
Ipi/nivo	€137.220	€137.220	€137.220
Meerkosten	€14.730.256	€17.589.386	€17.589.386
Scenario 2 (EAP)			
Tebentafusp	€8.888.165	€10.597.728	€10.597.728
Ipi/nivo	€137.220	€137.220	€137.220
Meerkosten	€8.750.945	€10.460.207	€10.460.207



## 6 Referenties

1. EMA. Samenvatting van productkenmerken tebentafusp (Kimmtrak). pagina's. Geraadpleegd op via [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kimmtrak-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kimmtrak-epar-product-information_en.pdf).
2. EMA (2022). EPAR tebentafusp (Kimmtrak). Retrieved 19-09, 2023, from <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/kimmtrak>.
3. kanker.nl (2020). Uveamelanoom (oogmelanoom). from <https://www.kanker.nl/kankersoorten/oogkanker/soorten-oogkanker/uveamelanoom-oogmelanoom>.
4. Nathan P, Hassel JC, Rutkowski P, et al. Overall survival benefit with tebentafusp in metastatic uveal melanoma. *New England Journal of Medicine* 2021; 385: 1196-206.
5. Rantala ES, Hernberg M and Kivelä TT. Overall survival after treatment for metastatic uveal melanoma: a systematic review and meta-analysis. *Melanoma research* 2019; 29: 561.
6. Klinische expert opinie vergoedingsaanvraag Kimmtrak (tebentafusp) voor de behandeling van HLA\*02:01 positief gemetastaseerd uveamelanoom. Immunocore 2023.
7. IKNL (2023). NKR cijfers: incidentie melanoom van het oog. Retrieved 18-09, 2023, from <https://nkr-cijfers.iknl.nl/viewer/incidentie-per-jaar?language=nl&viewerId=b99a8f0f-5f99-41a6-bbb1-e7f111618b83>.
8. horizonscan Geneesmiddelen (2023). tebentafusp (Kimmtrak). Retrieved 2023, 18-09, from [https://www.horizonscangeneesmiddelen.nl/geneesmiddelen/tebentafusp-oncologie-oncologie\\_overig/versie4](https://www.horizonscangeneesmiddelen.nl/geneesmiddelen/tebentafusp-oncologie-oncologie_overig/versie4).
9. ClinicalTrials.gov (2023). tebentafusp. Retrieved 18-09, 2023, from <https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=tebentafusp&draw=2&rank=1#rowId0>.
10. Immunocore. Klinische expert input in Kosten-effectiviteitsanalyse voortebentafusp 2022.
11. Immunocore. Klinische expert opinie vergoedingsaanvraag Kimmtrak (tebentafusp) voor de behandeling van HLA\*02:01 positief gemetastaseerd uveamelanoom 2023.
12. Piulats JM, Espinosa E, de la Cruz Merino L, et al. Nivolumab plus ipilimumab for treatment-naïve metastatic uveal melanoma: an open-label, multicenter, phase II trial by the Spanish multidisciplinary melanoma group (GEM-1402). 2021.
13. EMA. Samenvatting van de productkenmerken nivolumab (Opdivo). 2020: pagina's. Geraadpleegd op via [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/opdivo-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/opdivo-epar-product-information_en.pdf).
14. EMA. Samenvatting van de productkenmerken ipilimumab (Yervoy). 2020: pagina's. Geraadpleegd op via.
15. Martins F, Sofiya L, Sykiotis GP, et al. Adverse effects of immune-checkpoint inhibitors: epidemiology, management and surveillance. *Nature reviews Clinical oncology* 2019; 16: 563-80.



Farmaco-economisch rapport voor tebentafusp (Kimmtrak®) bij de behandeling van humaan leukocytenantigeen (HLA)-A\*02:01-positieve volwassen patiënten met een niet-resectabel of gemetastaseerd uveamelanoom

onderdeel van de initiële beoordeling van specialistische geneesmiddelen

Datum 19 juli 2024

Status Definitief

## Colofon

Zaaknummer	2022053179
Volgnummer	2023025399
	MdeVries@zinl.nl
Auteur(s)	Mevr. L.M. Huis in 't Veld
Afdeling	Sector Zorg, Team Geneesmiddelen
Registratiehouder	Immunocore





## Inhoud

### **Colofon—1**

### **Samenvatting—5**

#### **1 Inleiding—13**

- 1.1 Geregistreerde indicatie—13
- 1.2 Aandoening en verloop van de ziekte—13
- 1.3 Epidemiologie—13
- 1.4 Onderzoeksvraag—13
- 1.5 Literatuurstudie—13

#### **2 Methoden—15**

- 2.1 PICO—15
- 2.2 Modelsettings—20
- 2.3 Inputgegevens—21
  - 2.3.1 Transities tussen gezondheidstoestanden—21
  - 2.3.2 Utiliteiten—40
  - 2.3.3 Kosten—44
  - 2.3.4 Modelaannames—54
- 2.4 Validatie—56
  - 2.4.1 Validatie van het conceptuele model—56
  - 2.4.2 Validatie van de input data—56
  - 2.4.3 Technische validatie—56
  - 2.4.4 Output validatie—56
- 2.5 Gevoeligheids- en scenarioanalyses—57
  - 2.5.1 Deterministische gevoeligheidsanalyses (DSA)—57
  - 2.5.2 Probabilistische gevoeligheidsanalyses (PSA)—57
  - 2.5.3 Scenarioanalyses—57
  - 2.5.4 Value Of Information (VOI) analyse—59

#### **3 Resultaten kosteneffectiviteitsanalyse—60**

- 3.1 Ziektelast—60
- 3.2 Incrementele en totale effecten—60
- 3.3 Incrementele en totale kosten—61
- 3.4 Incrementele kosteneffectiviteitsratio 's—62
- 3.5 Gevoeligheidsanalyses—62
  - 3.5.1 Deterministische gevoeligheidsanalyses—62
  - 3.5.2 Probabilistische gevoeligheidsanalyses (PSA)—63
  - 3.5.3 Scenarioanalyses—64
  - 3.5.4 Value Of Information (VOI) analyse—66

#### **4 Discussie en Conclusies—68**

#### **5 Referenties—71**

#### **1 Bijlage 1: Klinische studies—73**

#### **2 Bijlage 2: Parameterwaarden in gevoeligheidsanalyses—74**



## Samenvatting

De minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport heeft Zorginstituut Nederland verzocht een inhoudelijke toetsing uit te voeren van tebentafusp (Kimmtrak®) 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.

Het bepalen van de kosteneffectiviteit van een behandeling houdt in dat Zorginstituut Nederland zowel de kosten als de effecten van twee behandelingen met elkaar vergelijkt. Doel ervan is dat duidelijk wordt hoeveel het verschil in effect (de meerwaarde) ons als samenleving nu eigenlijk extra kost. Er zijn voorschriften over welke kosten en effecten wel of niet worden meegenomen in deze berekening. Uitgangspunt daarbij is om altijd het perspectief vanuit de maatschappij te bezien. Aan de kostenkant gaat het bijvoorbeeld om aanschafkosten van het geneesmiddel, kosten van ziekenhuisopname, kosten van zorg bij complicaties, maar ook om financiële winst bijvoorbeeld in de vorm van minder arbeidsverzuim. Aan de effectenkant wordt zowel het effect op de overleving als het effect op de kwaliteit van leven meegenomen. Dit drukt men uit in de zogenaamde QALY (quality adjusted life year): een extra levensjaar met optimale kwaliteit van leven. De totale extra kosten worden vervolgens gedeeld door het aantal extra QALY's, met de kosten per gewonnen QALY als resultaat.

Op basis van de analyses die door de registratiehouder zijn uitgevoerd en aangeleverd stelt Zorginstituut Nederland een farmaco-economisch rapport vast.

Tebentafusp (Kimmtrak®) is geïndiceerd voor humaan leukocytenantigeen (HLA)-A\*02:01-positieve volwassen patiënten met een niet-resectabel of gemetastaseerd uveamelanoom. Zorginstituut Nederland heeft na advisering door de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) een therapeutische meerwaarde geconcludeerd voor bovenstaande indicatie.

Het Zorginstituut is tot de volgende conclusies gekomen.

### **Kosteneffectiviteitsanalyse**

De registratiehouder heeft een kosteneffectiviteitsanalyse uitgevoerd door middel van een kosteneffectiviteitsanalyse. Daarbij is gebruik gemaakt van een partitioned survivalmodel. De studieresultaten gemeten over een periode van 30 maanden zijn geëxtrapoleerd naar een tijdsperiode van 38 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 kosteneffectiviteitsanalyse is tebentafusp vergeleken met behandeling naar keuze van de arts.

### **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 3,09 QALYs per patiënt door inzet van tebentafusp. Bij de behandeling naar keuze van de arts is dit 1,30 QALYs. De totale incrementele gezondheidswinst is 1,79 QALYs per patiënt ten opzichte van behandeling naar keuze van de arts. De winst in QALYs wordt met name gedreven doordat patiënten in de tebentafusp arm zich een langere tijd in de post-progressieve gezondheidstoestand bevinden. Het valt op dat er weinig levensjaren en QALYs worden gewonnen in de progressievrije gezondheidstoestand. Deze waarden van beide behandelarmen liggen zeer dicht bij elkaar.

Voor wat betreft gewonnen levensjaren resulteert het model in een gemiddeld aantal levensjaren van 3,88 door inzet van tebentafusp, bij de behandeling naar keuze van de arts zijn dit 1,71 levensjaren. De totale incrementele gezondheidswinst is 2,17 levensjaren per patiënt ten opzichte van behandeling naar keuze van de arts.

### **Kosten**

In het model zijn de kosten binnen de gezondheidszorg, patiënt en familiekosten, en de kosten in andere sectoren opgenomen. De behandeling met tebentafusp resulteert in €496.495 extra kosten en de behandeling naar keuze van de arts in €100.636 (verdisconteerd) volgens de registratiehouder. Dit resulteert in €395.859 extra kosten. Deze incrementele kosten worden met name gedreven door de kosten van het geneesmiddel tebentafusp.

### **Kosteneffectiviteit**

De registratiehouder rapporteert de volgende incrementele kosteneffectiviteitsratio's (ICERs): € 182.661 per gewonnen levensjaar en € 220.939 per gewonnen QALY ten opzichte van de behandeling naar keuze van de arts.

De deterministische gevoeligheidsanalyses laten zien dat het model vooral gevoelig is voor variatie van de utiliteit (tijd tot sterfte meer dan 360 dagen) en de toedieningskosten van immunotherapie. Daarnaast hebben de kosten van een oncologie verpleegkundig bezoek en de utiliteit (tijd tot sterfte 270-360 dagen) ook relatief veel invloed.

De resultaten van de probabilistische sensitiviteitsanalyse zoals gerapporteerd door de registratiehouder laten zien dat de kans dat tebentafusp kosteneffectief is ten opzichte van de behandeling naar keuze van de arts bij een referentiewaarde van €80.000 per gewonnen QALY 0% is. De ICER van de 5.000 simulaties die de registratiehouder deed was €222.557 per gewonnen QALY.

Van de scenarioanalyses gerapporteerd door de registratiehouder zorgt het verkorten van de tijdshorizon van 38 naar 20 jaar voor een toename van 18%, de ICER is in dit scenario €260.807 per QALY. Wanneer de OS van de tebentafusp arm wordt geëxtrapoleerd met KM+ loglogistische functie stijgt de ICER met 11%, naar €245.056 per QALY. Tot slot hebben de utiliteitswaarden op basis van behandelstatus ook relatief veel effect, de ICER stijgt daarmee met 8% naar €239.356 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 kosteneffectiviteitsanalyse is volgens Zorginstituut Nederland niet transparant op enkele aspecten:

- Het Zorginstituut heeft enkele discussiepunten bij de extrapolatie. De belangrijkste punten zijn onder andere de onderbouwing bij de keuze voor een *piecewise model*, de keuzes bij de extrapolaties en de gemodelleerde plateauvorming voor algehele overleving van de tebentafusp arm. Het is voor het Zorginstituut niet duidelijk waarom er specifiek voor een *piecewise model* is gekozen boven andere flexibele modellen. Daarnaast moeten aspecten zoals plateauvorming klinisch gevalideerd worden. Het Zorginstituut vraagt zich af of het klinisch plausibel is dat er bij deze patiënten sprake is van een langdurige overleving dan wel genezing. Het Zorginstituut wil een onderbouwing voor het gekozen model, keuzes bij de extrapolaties en gemodelleerde plateauvorming in het dossier terugzien. Meer discussiepunten staan genoemd in het rapport (zie paragraaf 2.3.1). De registratiehouder heeft deze zaken uitgevraagd bij de klinische expert. Echter zijn de resultaten nog steeds erg summier en is niet op alle vragen een antwoord gegeven. Dit punt blijft dus erg onzeker. De registratiehouder heeft in de basecase de lognormale functie gekozen, welke leidt tot een plateau waarbij afgerond 11% van patiënten na 10 jaar nog in leven zijn. De registratiehouder heeft niet van alle overige alternatieve standaard parametrische distributies een scenarioanalyse aangeleverd. Het Zorginstituut heeft deze zelf uitgevoerd voor zowel een *piecewise model* als een standaard parametrisch model. Hieruit blijkt dat de gekozen distributie een erg grote invloed heeft op de resultaten van de analyse. Volgens het Zorginstituut is de gekozen distributie in de base case te optimistisch.

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

- De data cutoff van april 2022 met een follow-up van 30 maanden wordt als uitgangspunt genomen voor het kosteneffectiviteitsmodel. Momenteel zijn er meer recentere data beschikbaar gekomen, namelijk 3-jaars OS data (oktober 2023) van tebentafusp in bij patiënten met mUM.<sup>[1]</sup> De meest recente data moeten worden gehanteerd in het model. De registratiehouder moet daarom het model aanpassen op basis van deze data. De registratiehouder neemt echter in de basecase analyse de DCO april 2022 als uitgangspunt. Het Zorginstituut is echter van mening dat de 3-jaars data (DCO oktober 2023) het uitgangspunt moeten zijn voor deze analyse.
- Er zijn nog enkele discussiepunten rondom de kosten en utiliteiten (zie paragraaf 2.3.2 en 2.3.3). Zo zijn bijvoorbeeld de utiliteiten toegepast in de basecase analyse voor minstens een categorie structureel hoger vergeleken met de gemiddelde Nederlandse populatie. Hiervoor lijkt niet zijn gecorrigeerd in het model en dit had wel moeten. Daarnaast ontbreken er enkele scenarioanalyses. Met name scenarioanalyses rondom de modelbenadering en de gebruikte distributies voor de extrapolatie van de OS van tebentafusp.

Het Zorginstituut concludeert dat de farmaco-economische analyse van voldoende kwaliteit is en dat de uitkomsten van de analyse gebruikt kunnen worden bij de besluitvorming. Tebentafusp is niet kosteneffectief.

Het Zorginstituut is van mening dat deze conclusie alleen geldt als een andere analyse als uitgangspunt wordt genomen in de basecase. Er bestaat namelijk onzekerheid over een drietal punten, die een groot effect hebben op de uitkomst van de analyse. Hieronder worden ze puntsgewijs doorlopen:

- De gekozen modelbenadering: de registratiehouder heeft in de basecase

gekozen voor een piecewise benadering, en geen scenarioanalyses aangeleverd op basis van een standaard parametrisch model. De registratiehouder heeft dit niet uitgevoerd omdat het de cumulatieve hazard functie niet voldoende zou reflecteren. Het Zorginstituut heeft deze daarom zelf uitgevoerd. Hieruit blijkt dat de keuze voor modelbenadering een zeer grote invloed heeft op de resultaten van de analyse (het gebruik van een standaard parametrisch model zorgt voor een zeer grote stijging van de ICER). In het model is de DCO oktober 2023 (Hassel et al.) alleen beschikbaar voor een standaard parametrisch model. De piecewise benadering kan in het model hier niet op worden toegepast. Het Zorginstituut geeft aan dat de registratiehouder een wetenschappelijke beredenering had kunnen toepassen aan de hand van bijvoorbeeld de paper van Palmer et al. (2023). Het Zorginstituut ziet geen reden om af te wijken van een standaard parametrisch model.<sup>[9]</sup>

- De gekozen datacut: de registratiehouder heeft in de basecase de DCO april 2022 datacut gebruikt. Dit terwijl er recentere data met een langere follow-up duur beschikbaar zijn (3-jaars data in Hassel et al., DCO oktober 2023). De registratiehouder heeft geen scenarioanalyse aangeleverd met deze recentere data (DCO oktober 2023). De registratiehouder maakt geen gebruik van de DCO oktober 2023 vanwege cross-over en censoring (zie paragraaf 2.1) Volgens het Zorginstituut hoort de meest recente datacut met de langere follow-up te worden gebruikt.
- De gekozen distributie voor de extrapolatie van de OS van tebentafusp: de registratiehouder heeft in de basecase de lognormale functie gekozen, welke leidt tot een plateau waarbij afgerond 11% van de patiënten na 10 jaar nog in leven zijn. De registratiehouder heeft niet van alle overige alternatieve standaard parametrische distributies een scenarioanalyse aangeleverd. Het Zorginstituut heeft deze daarom zelf uitgevoerd. Hieruit blijkt dat de gekozen distributie een erg grote invloed heeft op de resultaten van de analyse. Volgens het Zorginstituut is de gekozen distributie in de base case te optimistisch.

Zo blijft er op dit moment veel onzekerheid bestaan rondom het uitgangspunt van het model (piecewise vs. Standaard parametrisch), de gekozen parametrische functies voor de extrapolatie van de OS van tebentafusp en tot slot de toepassing van de gekozen datacut (DCO april 2022 vs DCO oktober 2023) in de basecase.

De basecase van de registratiehouder, gebaseerd op een piecewise model (KM curve + lognormale functie) op basis van de datacut van april 2022 resulteert in een ICER van €220.939.

Het Zorginstituut is van mening dat de huidige basecase analyse van de registratiehouder te optimistisch is en dat de DCO oktober 2023 als uitgangspunt moet worden genomen. De basecase die het Zorginstituut het meest realistisch acht heeft een partitioned survival model (loglogistische functie) als uitgangspunt op basis van de datacut van oktober 2023. De gekozen functie is gebaseerd op zowel de statistische fit als input van de beroepsgroep. Dit resulteert in een ICER van €474.822. Op basis van deze uitkomst moet de prijs van tebentafusp met ongeveer 80% moeten dalen om onder de referentiewaarde van €80.000 uit te komen.

*De inhoudelijke bespreking is afgerond in de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) vergadering van 10 juni 2024.*







## Afkortingen

AIC	Akaike Information Criterion
AIP	Apotheekinkoopprijs
BIC	Bayesian Information Criterion
CEAC	Cost-effectiveness acceptability curve
CE plane	Cost-effectiveness plane
DSA	Deterministic Sensitivity Analysis/deterministische gevoeligheidsanalyse
EVPI	Expected value of perfect information
EQ-5D	EuroQol 5 Dimension
ICER	Incremental cost-effectiveness ratio/incrementele kosteneffectiviteitsratio
KM	Kaplan-Meier
LYG	Life-year gained/gewonnen levensjaar
OS	Overall survival/algehele overleving
PAID	Practical Application to Include future Disease costs
PFS	Progression free survival/progressievrije overleving
PSA	Probabilistic Sensitivity Analysis/probabilistische gevoeligheidsanalyse
QALY	Quality adjusted life-year/voor kwaliteit van leven gecorrigeerd levensjaar
QoL	Quality of Life/kwaliteit van leven
VOI	Value of information
WAR	Wetenschappelijke Adviesraad
WTP	Willingness to pay
ZIN	Zorginstituut Nederland



## 1 Inleiding

De minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport heeft Zorginstituut Nederland verzocht een inhoudelijke toetsing uit te voeren van tebentafusp (Kimmtrak®) in het kader van de pakketbeoordeling van specialistische geneesmiddelen. Onderdeel van deze toetsing is de onderbouwing en schatting van de kosteneffectiviteit.

In dit farmaco-economisch rapport wordt de kosteneffectiviteit getoetst van tebentafusp (Kimmtrak®) voor de indicatie humaan leukocytenantigeen (HLA)-A\*02:01-positieve volwassen patiënten met een niet-resectabel of gemetastaseerd uveamelanoom. 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 **Geregistreerde indicatie**

De kosteneffectiviteitsanalyse moet plaatsvinden bij patiënten met de geregistreerde indicatie voor tebentafusp. De geregistreerde indicatie luidt als volgt: tebentafusp (Kimmtrak®) is als monotherapie geregistreerd voor de behandeling van humaan leukocytenantigeen (HLA)-A\*02:01-positieve volwassen patiënten met een niet-resectabel of gemetastaseerd uveamelanoom.<sup>[2]</sup>

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

Zie voor meer informatie paragraaf 1.2 van het farmacotherapeutisch rapport.

### 1.3 **Epidemiologie**

Zie voor meer informatie hoofdstuk 2 van de budgetimpactanalyse.

### 1.4 **Onderzoeksvraag**

De farmaco-economische analyse moet antwoord geven op de vraag of de toepassing van tebentafusp in de dagelijkse klinische praktijk kosteneffectief is, dat wil zeggen dat de investering in tebentafusp in verhouding staat tot de gezondheidswinst en eventuele financiële besparingen die het bewerkstelligt. Om deze onderzoeksvraag te beantwoorden wordt de incrementele kosteneffectiviteitsratio (ICER) van tebentafusp ten opzichte van de standaardbehandeling bepaald.

### 1.5 **Literatuurstudie**

De registratiehouder heeft een literatuuronderzoek uitgevoerd in de databases van onder andere Medline, Embase en Cochrane op september 2020. Bovendien is bij de beoordeling gebruik gemaakt van de 1B-tekst van het registratiedossier, de EPAR en van onderzoeken die gepubliceerd zijn in peer reviewed tijdschriften. In het model wordt de effectiviteit van de tebentafusp bepaald aan de hand van de studie van

Nathan et al.

Naast het systematische literatuuronderzoek wat betreft de effectiviteit van tebentafusp, heeft de registratiehouder ook een systematisch literatuuronderzoek uitgevoerd naar economische modellen. Dit onderzoek heeft plaatsgevonden in mei 2020. Dit resulteerde in 294 publicaties, waarvan geen een de kosteneffectiviteit van de behandeling onderzocht. De registratiehouder geeft aan dat gezien de datum van dit onderzoek, op het moment van indiening van het definitieve dossier, nog een analyse is uitgevoerd in pubmed en via zoekmachines op het internet. Er zijn geen recente economische analyses gevonden voor de behandeling van uveamelanoom.

In bijlage 1 zijn de belangrijkste karakteristieken weergegeven van de klinische studie die is uitgevoerd om bewijs te leveren voor de vergoedingsaanvraag.

## 2 Methoden

### 2.1 PICO

In Tabel 1 staat de PICO beschreven. De patiëntenkenmerken en de effectiviteit worden in tabel 2 en 3 weergegeven.

**Tabel 1: PICO**

Patiëntenpopulatie	Leukocytenantigeen (HLA)-*02:01 positieve volwassen patiënten met een niet-resectabel of gemetastaseerd uveamelanoom
Interventie	Tebentafusp (Kimmtrak®)
Controle-interventie	Behandeling naar keuze van de arts  Ook wordt de vergelijking met nivolumab in combinatie met ipilimumab meegenomen omdat dit in enkele gevallen gegeven wordt.
Uitkomsten	Primaire: algehele overleving, secundaire: progressievrije overleving, objectief respons percentage (ORR), beheersbaarheid van ziekte en veiligheid

#### IMCgp100-202 studie (tebentafusp) Nathan et al. (2021) en Hassel et al. (2023)

De IMCgp100-202 studie van Nathan et al. is een fase 3, gerandomiseerd, open label, multicenteronderzoek waarin HLA-A\*02:01 positieve patiënten met gemetastaseerd uveamelanoom werden geïncludeerd die niet eerder een systemische therapie hebben gehad. In Hassel et al. (2023) zijn de 3-jaars data van de IMCgp100-202 studie gerapporteerd.

Patiënten werden (2:1) gerandomiseerd naar een wekelijkse behandeling met tebentafusp of een behandeling naar keuze van de onderzoeker (pembrolizumab, ipilimumab of dacarbazine). Van het totale aantal deelnemers (n=378) werden ook patiënten uit Nederland gerekruteerd. Er werden 252 patiënten toegewezen aan de tebentafusp arm en 126 aan de vergelijkende behandeling.

De data cutoff van april 2022 met een follow-up van 30 maanden werd tijdens de eerste indiening als uitgangspunt genomen voor het kosteneffectiviteitsmodel. Er zijn meer recentere data beschikbaar, namelijk 3-jaars OS data in de studie van Hassel et al. (oktober 2023) van tebentafusp bij patiënten met mUM.<sup>[1]</sup> Deze meest recente data moeten worden gehanteerd in het model. De registratiehouder heeft in het model deze data meegenomen maar heeft dit niet verwerkt in het dossier.

In eerste instantie heeft het Zorginstituut verzocht om twee basescases te presenteren waarin tebentafusp werd vergeleken met 1) behandeling naar keuze van de arts gebaseerd op de studie van Hassel et al.<sup>[1]</sup> én 2) nivolumab in combinatie met ipilimumab gebaseerd op de studie van Piulats et al.<sup>[3]</sup> Hiervoor werd gekozen omdat er veel onzekerheid heerste rondom de juiste vergelijkende behandeling waarmee het model geïnformeerd moest worden.

Eind februari 2024 is het advies van de commissie BOM (cieBOM) gepubliceerd over tebentafusp als eerstelijnsbehandeling van gemetastaseerd uveamelanoom. Dit advies is gebaseerd op de fase 3 studie van Nathan et al. en de follow-up gegevens hiervan gepubliceerd in Hassel et al. De commissie BOM heeft positief geoordeeld over tebentafusp. In de IMCgp100-202-studie wordt de palliatieve behandeling met tebentafusp vergeleken met de keuze van de arts voor monotherapie met pembrolizumab, ipilimumab of dacarbazine. In Nederland worden patiënten met een irresectabel of gemetastaseerd uveamelanoom bij voorkeur in studieverband behandeld. Buiten studieverband worden mUM patiënten soms behandeld zoals bij huidmelanoom, maar de bekende behandelingen met chemotherapie (dacarbazine) of immunotherapie, zoals PD-(L)1-remmers of CTLA-4remmers werken maar zeer beperkt. Bij gebrek aan reguliere behandelopties kan de controlegroep in de studie worden beschouwd als gelijkwaardig aan de referentiebehandeling in Nederland.<sup>[4]</sup> De registratiehouder heeft tevens enkele vragen gevalideerd bij een Nederlandse klinisch expert waaronder de huidige behandeling. Hierin werd aangegeven dat wanneer patiënten in de praktijk een behandeling met checkpoint-remmers ontvangen, dit de combinatie van nivolumab in combinatie met ipilimumab is. Echter werd ook aangegeven dat patiënten met een HLA+ genotypering in de praktijk allemaal al werden behandeld met tebentafusp uit het early acces programma (EAP). Zeer sporadisch wordt nivolumab in combinatie met ipilimumab toegepast, maar dit is niet bewezen effectief in niet-resectabel of gemetastaseerd UM. Deze behandeling is daarnaast ook niet geregistreerd voor mUM. Tot slot geniet een directe vergelijking in een fase 3 studie de voorkeur boven een indirecte vergelijking gezien de onzekerheden.

Dit alles samengenomen gaat het Zorginstituut uit van een vergelijking van tebentafusp met behandeling naar keuze van de arts. In het model is zowel data beschikbaar van de DCO april 2022 (hiervan is geen CRS beschikbaar) als de 3-jaars data van de DCO oktober 2023 met een mediane follow-up van 43,3 maanden (Hassel et al.). De registratiehouder geeft zelf de voorkeur in de basecase aan de DCO april 2022 omdat er beperkingen zijn rondom de 3-jaars data van Hassel et al. Zo geeft de registratiehouder aan dat het studieprotocol is aangepast. In het farmacotherapeutische rapport wordt daar het volgende over gezegd: *“Na de eerste interim analyse (cut-off datum: 13 oktober 2020), waarin statistisch significant voordeel van tebentafusp werd vastgelegd in de algehele overleving, werd cross-over van de controle-arm naar de tebentafusp-arm toegestaan. Er werd niet gespecificeerd of bij een patiënt progressie aangetoond moest zijn om cross-over toe te staan. Gezien de verbeterde algehele overleving van tebentafusp ten opzichte van behandeling naar keuze van de behandelende arts is het mogelijk dat er enige overschatting is van de overleving in de controle-arm omdat (24/126) 19% van de patiënten in de controle-arm tebentafusp ontvingen in de vervolg behandeling.”*

Daarnaast is de registratiehouder van mening dat de 3-jaars uitkomsten sterk beïnvloed zijn door censoring. Zo wordt aangegeven dat voor de ITT populatie de tebentafusp arm 252 patiënten omvatte waarvan 189 (75%) zijn overleden en 37 nog in leven zijn (15%). Verder zijn 26 (10%) censored als gevolg van (a) terugtrekken uit studie/niet behandeld (n=10) en (b) geen opvolging mogelijk/sponsor beëindigde de studie (n=16). De registratiehouder geeft aan dat voor een deel van de patiënten die bij censoring nog in leven was, van 30% (16 pt / 37+16) lange termijnoverleving niet evalueerbaar is.

Voor de IC groep van 126 patiënten, waren 103 patiënten overleden (82%) en nog 13 patiënten in leven (10%). In totaal zijn 10 (7,9%) patiënten censored als gevolg van (a) terugtrekking uit studie/niet behandeld (n=6) en (b) geen opvolging mogelijk/sponsor beëindigde de studie (n=4).

Het Zorginstituut is van mening dat er altijd veel onzekerheid heerst rondom het

einde van studiedata doordat er weinig patiënten zijn en dit voor vertekening kan zorgen. Het is voor het Zorginstituut niet duidelijk waarom dit in DCO april 2022 substantieel anders is ten opzichte van de 3-jaars data uit Hassel et al. DCO oktober 2023. De meest recente data met langere follow-up moet het uitgangspunt zijn in de analyse. Zo geeft het Zorginstituut voorkeur aan het gebruik van deze data en brengt dit hoogstwaarschijnlijk minder onzekerheid mee dan toepassing van data met een kortere follow-up duur. Daarnaast is de censoring voor een groot deel niet gerelateerd aan effecten van het geneesmiddel zelf en vindt het Zorginstituut, ondanks de onzekerheid wat het met zich meebrengt, een censoring van 30% acceptabel.

De registratiehouder neemt dus in de basecase analyse de DCO april 2022 als uitgangspunt. Het Zorginstituut is echter van mening dat de 3-jaars data (DCO oktober 2023) het uitgangspunt moeten zijn voor deze analyse.

In een scenarioanalyse wordt daarnaast voor de volledigheid ook een vergelijking met de behandeling nivolumab in combinatie met ipilimumab gemaakt. Dit is gebaseerd op de indirecte vergelijking van de GEM 1402 studie van Piulats et al. In Tabel 2 is een overzicht weergegeven van de datapunten van de IMCgp100-202 studie.

**Tabel 2: overzicht datapunten met OS uitkomsten (IMCgp100-202 studie)**

	Mediane OS	Mediane follow up	Basecase registratiehouder
Nathan et al. (2021) (DCO oktober 2020)	21,7 maanden (95% BI 18,6 – 28,6) tebentafusp vs 16,0 maanden (95% BI 9,7 – 18,4) in controle	14,1 maanden	
Update van Nathan et al in EPAR	21,7 maanden tebentafusp vs 16,7 maanden controle	22,4 maanden	
DCO april 2022 (gebruikt voor indirecte vergelijking tebentafusp – ipi/nivo, enkele tabellen uit CSR gedeeld)	21,6 maanden (95% BI 19,0 – 24,1) vs. 16,9 (95% BI 11,8 – 19,5) controle arm	onbekend	X
Hassel et al. (2023) (DCO oktober 2023)	21,6 maanden (95% BI 19,0-24,3) vs. 16,9 maanden (95% BI: 12,9-19,5) in de controle-arm	43,3 maanden	

In Tabel 3 wordt een overzicht gegeven van de patiëntenkenmerken uit de studie van Nathan et al. (tebentafusp en behandeling naar keuze onderzoeker) en Daarnaast wordt op basis de NKR-data een vergelijking met de Nederlandse patiëntenpopulatie gemaakt. Echter zijn hier slechts twee variabelen van beschikbaar, de gemiddelde leeftijd en percentage mannen. De registratiehouder heeft gevalideerd of de studie populatie overeenkomt met de Nederlandse patiënten populatie. Hieruit komt naar voren dat deze grotendeels hetzelfde is. De leeftijd in de studies ligt waarschijnlijk lager omdat oudere patiënten vanwege wekelijkse toediening met daarbij komende reizen minder vaak kiezen voor tebentafusp.<sup>[5]</sup> Echter is op dit moment de vergelijking met de Nederlandse patiëntenpopulatie erg summier en niet goed beschreven. Meer karakteristieken van de Nederlandse patiëntenpopulatie dienen te worden toegevoegd aan het dossier. Mogelijk kan het early acces program (EAP) hier meer informatie over geven. Middels dit programma

is tebentafusp al beschikbaar voor patiënten volgens de geregistreerde indicatie (niet-resectabel of gemetastaseerd uveamelanoom met een positieve HLA-genotypering). Er dient echter ook te worden onderbouwd/gevalideerd of de deelnemers in het EAP een volledige weerspiegeling zijn van de Nederlandse praktijk. De CieBOM stelt in het advies van februari 2024 dat de studiepopulatie uit IMCgp100-202 studie van Nathan et al. goed overeen komt met de samenstelling van de Nederlandse populatie. Dit wordt tevens bevestigd door de klinische expert in een validatiesessie met de registratiehouder. Tevens heeft de registratiehouder een Nederlandse studie aangedragen waarin behandelstrategieën en overlevingsuitkomsten van Nederlandse patiënten met mUM werden onderzocht. Er werden 175 mUM patiënten geïdentificeerd binnen de 3.959 patiënten uit de Dutch Melanoma Treatment Registry (DMTR). Deze mUM patiënten hadden op baseline een mediane leeftijd van 65 jaar, 50,3% was man en 48,5% had een verhoogde lactaatdehydrogenaspiegels (LDH).<sup>[6]</sup> Derhalve heeft het Zorginstituut voldoende vertrouwen dat de studiepopulatie overeenkomt met de patiënten gezien in de Nederlandse praktijk en komt dit discussiepunt te vervallen.

**Tabel 3: Patiëntkenmerken bij behandeling met tebentafusp**

	<i>tebentafusp n (%) (Nathan et al.)</i>	<i>Vergelijkende arm (Nathan et al.)</i>	<i>Nederlandse patiënten populatie</i>
<i>leeftijd (gemiddelde, bereik)</i>	62	62	65
Geslacht man	128 (51)	62 (49)	52%
Tijd sinds primaire diagnose, mediaan (range), jaar	3,0 (0,1 – 25)	2,4 (0,1 – 36)	
ECOG PS			
0	192 (76)	85 (68)	
1	49 (19)	31 (25)	
2	0	1 (1)	
onbekend	11 (4)	9 (7)	
Verhoogde LDH waarde (>ULN)	90 (36)	46 (37)	
Grootste gemetastaseerde laesie			
M1a (≤3,0 cm)	139 (55)	70 (65)	
M1b (3,1-8,0 cm)	92 (37)	46 (37)	
M1c (≥8 cm)	21 (8)	10 (8)	



### Klinische uitkomsten

De primaire uitkomstmaat van Nathan et al. was de algehele overleving (OS). Belangrijke secundaire uitkomstmaten waren: veiligheid, progressievrije overleving, objectieve respons rate: complete of partiële respons volgens RECIST, beheersbaarheid van ziekte: complete of partiële respons of stabiele ziekte voor meer dan 12 weken volgens RECIST. De uitkomsten van Nathan et al. zijn afkomstig uit de data cutoff van oktober 2020 met een mediane follow up van 14,1 maanden. Ook de 3-jaars data van Hassel et al. (2023) met een mediane follow up van 43,3 maanden is gepubliceerd.<sup>[7]</sup>

In Tabel 4 worden de uitkomstmaten van de DCO april 2022 (uitgangspunt registratiehouder) en Hassel et al. (2023) weergegeven.<sup>[1]</sup>

**Tabel 4: Effectiviteit in de studie**

	<i>DCO april 2022</i>		<i>Hassel et al. 2023</i>	
	tebentafusp	Investigators choice (pembrolizumab, ipilimumab en dacarbazine)	tebentafusp	Investigators choice (pembrolizumab, ipilimumab en dacarbazine)
<i>Mediane follow up</i>	onbekend		43,3 maanden	
<i>Primaire uitkomstmaat</i>				
OS mediaan maanden	21,6 [19,0 – 24,1]	16,9 [11,8 – 19,5]	21,6 [19,0 – 24,3]	16,9 [12,9 – 19,5]
<i>Secundaire uitkomstmaten</i>				
12 maanden OS	NB	NB	72%	60%
PFS mediaan maanden	3,3 [3,0 – 5,0]	2,9 [2,8 – 3,0]	3,4 [3,0 – 5,4]	2,9 [2,8 -3,0]

### Discussie PICO:

- De data cutoff van april 2022 met een follow-up van 30 maanden wordt momenteel als uitgangspunt genomen voor het kosteneffectiviteitsmodel. Er zijn echter recentere data met een langere follow-up beschikbaar gekomen, namelijk 3-jaars OS data in de studie van Hassel et al. (oktober 2023) van tebentafusp bij patiënten met mUM.<sup>[1]</sup> Deze meest recente data moet worden gehanteerd in het model. De registratiehouder moet daarom het model aanpassen op basis van deze data. Dit is door de registratiehouder toegevoegd aan het model. Echter is dit niet als basecase analyse genomen omwille van de censoring en een cross-over effect. De registratiehouder heeft geen scenarioanalyse aangeleverd met deze recentere data (DCO oktober 2023). Het Zorginstituut is van mening dat de meest recente data met de langere follow-up gebruikt had moeten worden in het model én de basecase analyse van het dossier.

Conclusie PICO: Het merendeel van de openstaande discussiepunten zijn komen te vervallen. De meeste discussiepunten hadden betrekking op de indirecte vergelijking. Dit is niet meer aan de orde omdat de analyse op dit moment gebaseerd is op de IMCgp100-202 studie met een directe vergelijking tussen tebentafusp en behandeling naar keuze van de arts. Het Zorginstituut heeft aangegeven dat de meest recente data met langere follow-up gehanteerd moet worden in het model. De registratiehouder heeft beargumenteerd waarom zij van mening zijn om niet de meest recente data in de basecase toe te passen en te verwerken in het dossier. Het Zorginstituut is van mening dat de meest recente data met langere follow-up (DCO oktober 2023) gebruikt moet worden in het model en het uitgangspunt moet vormen van de basecase analyse.

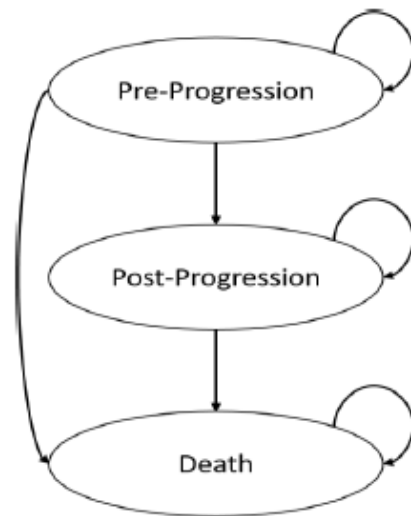
## 2.2

### Modelsettings

In Tabel 5 staan de belangrijkste modelparameters. In Figuur 1 is de modelstructuur weergegeven. De registratiehouder maakt gebruik van een partitioned survivalmodel met drie gezondheidstoestanden: progressievrije ziekte (PFD), progressieve ziekte (PD) en overleden (D).

**Tabel 5: Modelsettings**

Modelsettings	
Type model	Partitioned survival model met piecewise benadering (KM + parametrisch model) dit is in het model alleen mogelijk voor DCO april 2022.
Gezondheidstoestanden	Drie gezondheidstoestanden: progressievrij, progressieve ziekte en overleden
Cyclusduur	1 week
Cohortgrootte	n.v.t.
Initiële verdeling patiënten over gezondheidstoestanden	Alle patiënten starten in de pre-progressie gezondheidstoestand
Tijdshorizon	38 jaar
Perspectief	Maatschappelijk
Discontering	1,5% effecten en 4% kosten
Analysetechniek	Kosteneffectiviteit (KEA)



**Figuur 1: Modelstructuur van het partitioned survival model voor tebentafusp**

#### Discussie modelsettings

Het Zorginstituut kan zich grotendeels vinden in de modelsettings. Rondom de piecewise benadering heeft het Zorginstituut nog enkele vragen. Deze vragen komen met name aan de orde in paragraaf 2.3.1.

## **2.3 Inputgegevens**

### *2.3.1 Transitie tussen gezondheidstoestanden*

Het partitioned survival model is niet gebaseerd op transitiekansen. De proporties patiënten in iedere gezondheidstoestand per cyclus wordt bepaald op basis van extrapolaties van de OS en PFS.

De klinische data (DCO april 2022) zijn verkregen over een beperkte periode, de exacte follow-up duur is onbekend bij het Zorginstituut. De meest recente data (Hassel et al., DCO oktober 2023) hebben een follow-up duur van 43 maanden. Om een realistische schatting te maken over de volledige tijdsduur van het model is er een extrapolatie gedaan van de data over tijd van de effecten van de werking van tebentafusp en de vergelijkende arm (behandeling naar keuze van de arts).

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 survivalcurves van beide behandelarmen moesten worden gefit. Vervolgens werden verschillende parametrische survival modellen (o.a. Weibull, exponentieel, lognormaal, log-logistisch, Gompertz en spline modellen) statistisch (AIC/BIC), klinisch en visueel getoetst op hun fit op de Kaplan Meier curves. De beste fit werd gekozen voor de base case.

#### Algehele overleving (OS) - tebentafusp

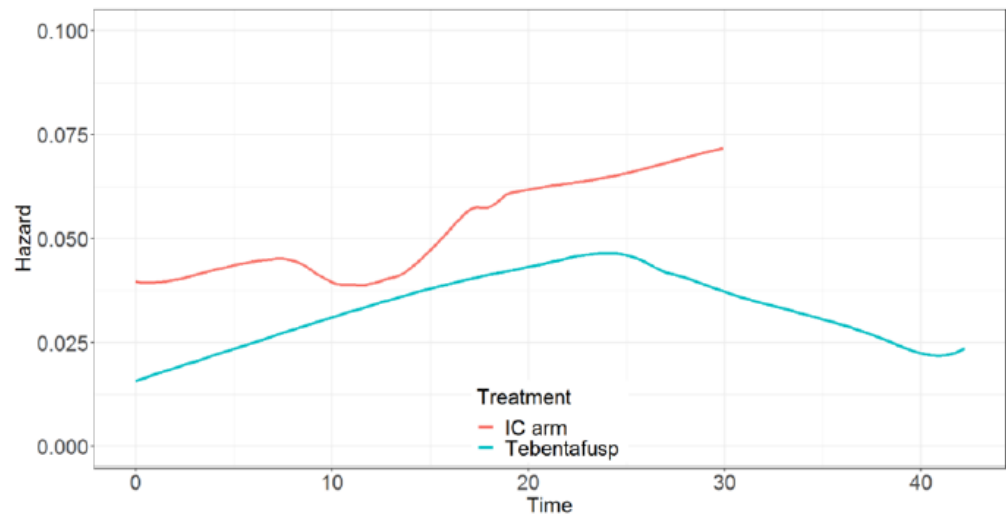
##### *Flexibel model*

De registratiehouder geeft aan dat immuuntherapieën in oncologie vaak resulteren in complexe hazard functies. Het model moet in staat zijn deze complexe hazards voldoende te representeren, wat zorgt voor een toename van het gebruik van complexe modellen. Diverse modellen kunnen worden gebruikt wanneer hazard functies complex zijn. Dit zijn onder andere flexibele overlevingsmodellen, mixture modellen, piecewise modellen en landmark modellen.<sup>[8]</sup> De registratiehouder gaat in

de basecase uit van een piecwise model. Hier wordt eerst de KM curve toegepast waarna op een gekozen tijdstip wordt overgegaan op een standaard parametrische distributie. Op basis van Figuur 2 **Fout! Verwijzingsbron niet gevonden.** wordt aangenomen dat rond 26 maanden een ombuigpunt plaatsvindt in de hazard plot (e.g. eerst een toenemend risico op overlijden, gevolgd door een afnemend risico). Op dit punt wordt de dataset gesplitst om de twee fasen (toename hazard en afname hazard/plateau) te modelleren. De registratiehouder heeft in scenarioanalyses getoetst wat het effect is op de ICER als er wordt gestart met parametrische extrapolatie van tebentafusp na 24 en 25 maanden. Daarnaast wordt een scenarioanalyse uitgevoerd waarin een volledig parametrisch model wordt toegepast. De registratiehouder is het niet eens met een standaard parametrisch model omdat dit volgens de registratiehouder niet de bifasische hazard op een juiste manier modelleert. Hierbij heeft het Zorginstituut met name vragen bij het omslagpunt en de plateau vorming. Graag ziet het Zorginstituut dat hieromtrent een onderbouwing wordt toegevoegd aan het dossier. Het is op dit moment niet duidelijk waarom het omslagpunt op het genoemde tijdstip plaatsvindt. Daarnaast is het belangrijk dat dit wordt gevalideerd in de literatuur en bij klinische experts of figuur 3 aangeleverd door de registratiehouder klinisch plausibel is. Deze onderbouwing moet ook worden gegeven over de plateauvorming die wordt gemodelleerd. Het Zorginstituut vraagt zich af of het klinisch plausibel is dat er bij deze patiënten sprake is van een langdurige overleving dan wel genezing.

De registratiehouder geeft aan dat het aanpassen van een parametrisch model in het punt waar de hazard snel verandert in de tijd kan leiden tot slecht passende modellen. Daarom heeft de registratiehouder, om de OS nauwkeurig te modelleren, de KM curve gebruikt tot het punt waarop de hazard continue afneemt (na 26 maanden). Vervolgens zijn na dit punt standaard parametrische distributies toegepast om de overleving op lange termijn te modelleren. Hiervoor heeft de registratiehouder de NICE DSU 21 toegepast. Er zijn geen statistische methoden om de tijdstippen te toetsen, dit gebeurt hoofdzakelijk op basis van visuele inspectie en zijn hierdoor arbitrair. Het wordt geadviseerd om verschillende tijdstippen te identificeren waar voldoende verandering in de hazard optreedt om het passen van een ander model te rechtvaardigen. Latere tijdstippen gaan vaak gepaard met meer onzekerheid omdat er minder events en patiënten zijn. Het valt op dat in de NICE beoordeling van tebentafusp de registratiehouder een tijdstip van 28 maanden toepast, dit zorgt voor een stijging van de ICER als dit in het huidige model wordt toegepast.

De klinische expert heeft aan het Zorginstituut aangegeven dat in de praktijk ook wordt gezien dat er bij start van de therapie van tebentafusp soms nog een groei van de ziekte wordt gezien op de eerste evaluatie scan en de behandeling wordt doorgezet en daarna vaak stabilisatie plaatsvindt. Alleen bij evidente progressie wordt de behandeling na 3 maanden gestaakt. Het beeld wat door klinische expert over de toepassing van tebentafusp wordt geschetst uit de klinische praktijk lijkt dus overeen te komen met Figuur 2 van een klinische expert. Er wordt aangegeven dat sommige patiënten een lange termijn overleving kunnen hebben op de behandeling met tebentafusp. Tijdens de consultatie van het Zorginstituut geeft de klinische expert aan dat tebentafusp niet als een curatieve behandeling wordt gezien, maar dat het een palliatieve behandeling is met een overlevingswinst. Daarnaast wordt aangegeven dat in het EAP ook patiënten in de 2<sup>e</sup> en verdere lijnen zitten wat maakt dat hier de overleving mogelijk lager is dan gezien in de IMCgp100-202 studie (Nathan, Hassel et al.) met alleen 1<sup>e</sup> lijn patiënten.



**Figuur 2: Hazard plot voor tebentafusp versus behandeling naar keuze arts**

Het is voor het Zorginstituut niet duidelijk waarom er specifiek voor een *piecewise model* is gekozen boven andere flexibele modellen. Het is voor het Zorginstituut cruciaal dat een onderbouwing wordt gegeven voor het gekozen model in het dossier..

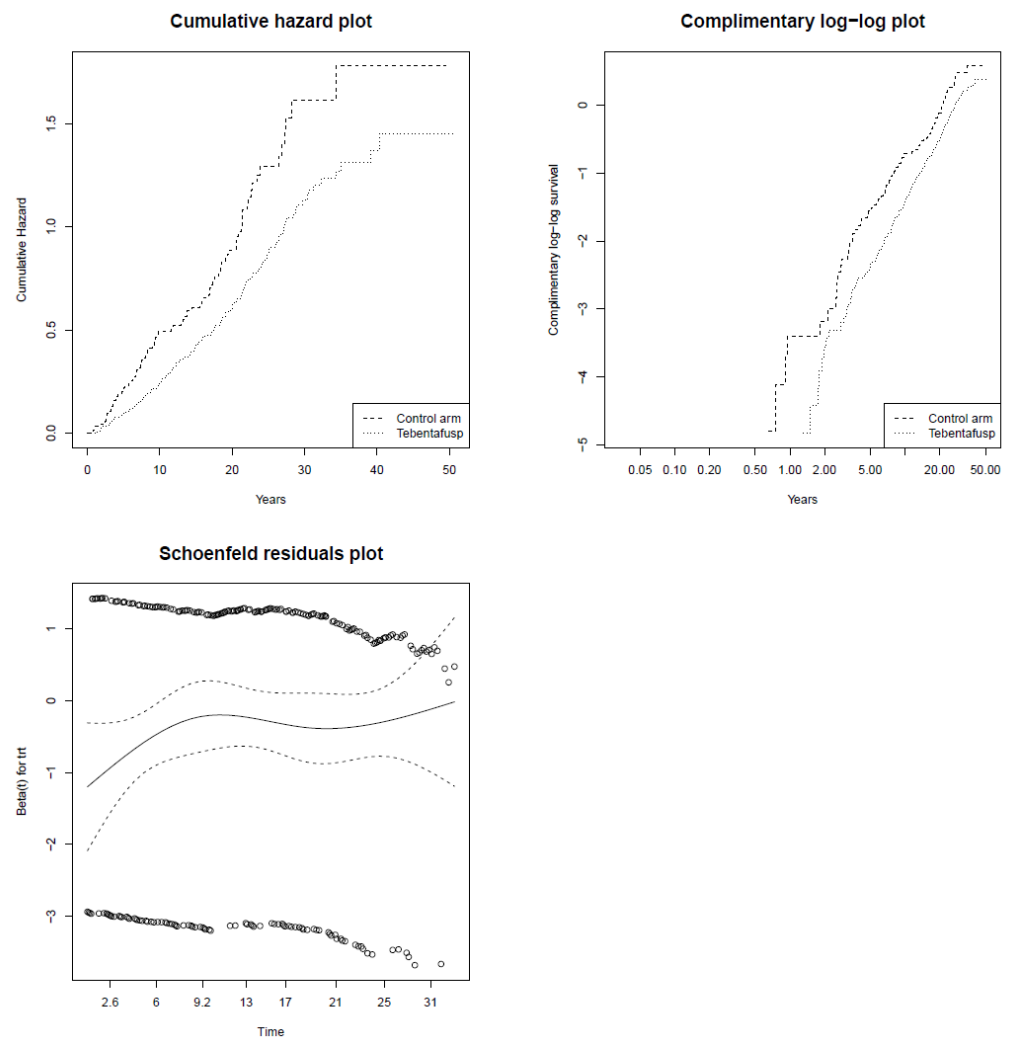
Het figuur is gebaseerd op de IMCgp100-202 studie. Hierin is het verloop van de hazard anders dan gezien bij de vergelijking met de behandeling met nivolumab in combinatie met ipilimumab. De registratiehouder geeft aan dat een *piecewise model* geschikt is voor het modelleren wanneer er veranderingen in de vorm van hazardfunctie zijn. De verandering wordt niet gezien in de controle arm. Om deze reden wordt er voor de tebentafusp arm gekozen voor een *piecewise model* en voor de controlearm een standaard parametrisch model. Het Zorginstituut kan zich niet vinden in deze redenatie aangezien in de controle arm ook een verandering wordt gezien in de hazard plot. Ook hier is sprake van een verandering van de hazard over tijd (daling en daarna een stijging). Het is daarom voor het Zorginstituut niet goed te begrijpen waarom voor beide armen om deze reden een substantieel andere modelbenadering is gekozen.

NICE heeft tebentafusp ook beoordeeld. Hierin werd door de registratiehouder ook een *piecewise benadering* gekozen. Echter wordt door de ERG van NICE aangegeven dat dit een aantal beperkingen heeft. Zo kan het zijn dat het gebruik van de KM curve zorgt voor een 'overfit' van de studie data wat niet optimaal is voor besluitvorming. Daarnaast kan de voorwaardelijke overleving (OS tot cutoff punt) in een parametrisch model verschillen van de KM curve en tot slot zijn de tijdstippen arbitrair en kunnen ze van grote invloed zijn op de uitkomsten. Mede door deze kritiekpunten geeft de ERG van NICE de voorkeur aan een standaard parametrisch model.<sup>[10]</sup>

Het Zorginstituut geeft aan dat de registratiehouder een wetenschappelijke beredenering had kunnen toepassen aan de hand van bijvoorbeeld de volgende paper van Palmer et al. (2023). Het Zorginstituut ziet geen reden om af te wijken van een standaard parametrisch model.<sup>[9]</sup> Gezien de onzekerheid rondom de modelbenadering heeft het Zorginstituut ook scenario's toegevoegd aan de hand van een standaard parametrisch model (zie paragraaf 3.5.3).

#### *Proportional hazard assumptie*

Allereerst wordt de proportional hazard (PH) getoetst. De registratiehouder heeft hiervoor een cumulatief plot, log-log plot en Schoenfeld residual plot gerapporteerd (zie Figuur 3 ). De registratiehouder geeft aan dat de statistische test een p-waarde van  $<0,0001$  geeft wat mogelijk een schending van de PH-assumptie aangeeft. Echter laten de figuren geen schending zien. De registratiehouder gaat, mede door de complexe hazard functies van immunotherapieën, uit van aparte modellen voor beide behandelarmen. Het Zorginstituut twijfelt op basis van de figuren of de PH-assumptie wordt geschonden. Om deze reden wil het Zorginstituut ook een scenario zien waarin wordt uitgegaan van gelijke modellen voor beide behandelarmen. Dit is niet toegevoegd aan het dossier.



**Figuur 3: Visuele analyse PH voor OS tebentafusp**

### *Extrapolatie*

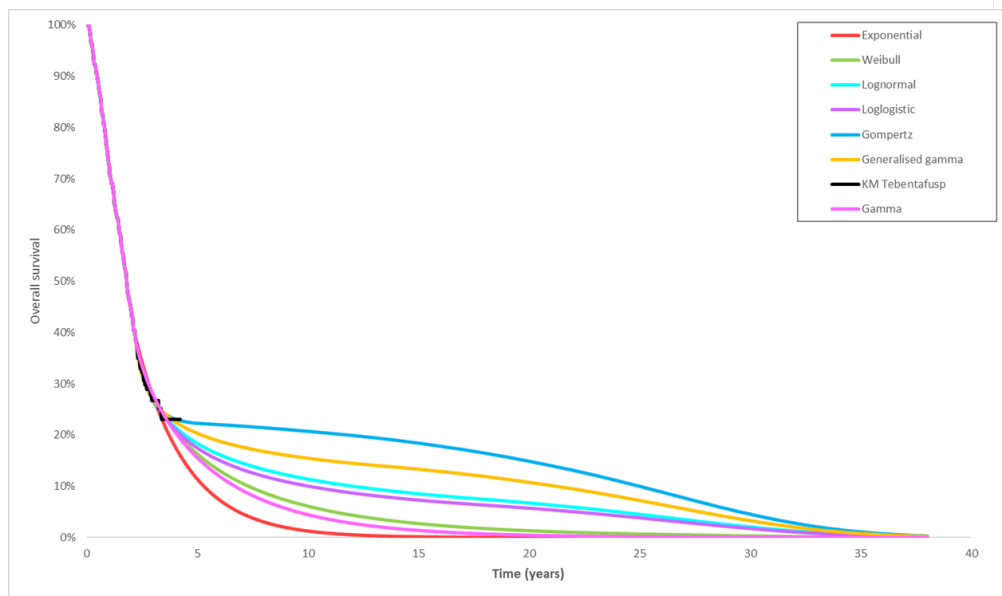
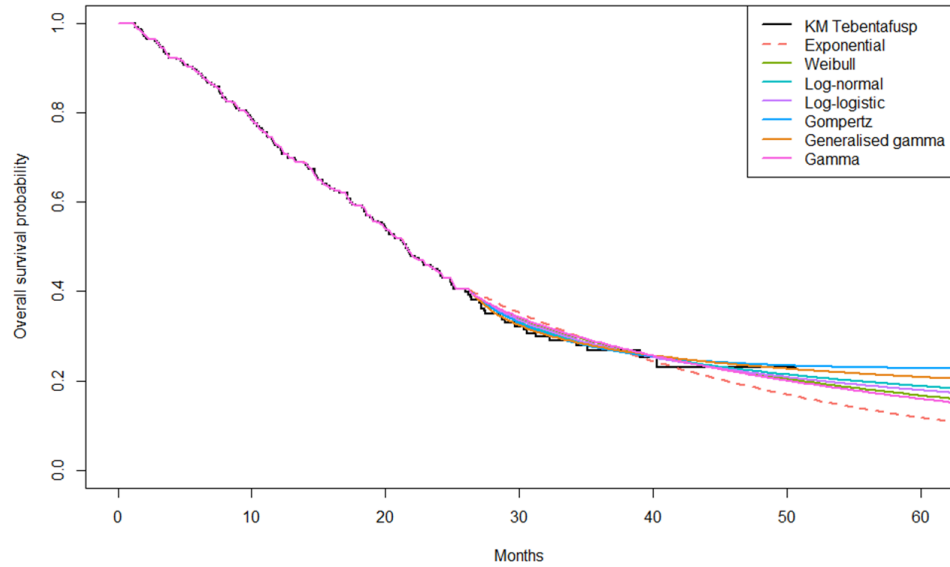
In Figuur 4 worden de resultaten van de extrapolatie over een 38-jarige tijdshorizon weergegeven voor de OS. In Tabel 6 wordt de statistische fit voor de OS weergegeven. Voor de keuze van distributie voor de extrapolatie is er gekeken naar de AIC/BIC waarden, de face validiteit en klinische plausibiliteit. De registratiehouder neemt in de basecase de lognormale distributie aan voor de lange termijn extrapolatie. De keuze is voornamelijk geleid door de statistische fit (AIC en BIC statistieken). De registratiehouder geeft aan dat deze distributie ook een

klinisch plausibele lange termijn schatting geeft. In scenarioanalyses worden de loglogistische-, Gompertz en generalised gamma distributies getoetst. De overige distributies (exponentieel, weibull en gamma) worden uitgesloten door de registratiehouder omdat deze de lange termijn overleving niet adequaat weergeven ten opzichte van de geobserveerde uitkomsten. Het is voor het Zorginstituut niet duidelijk waarom deze niet goed passen op de uitkomsten. Op basis van visuele inspectie lijkt met name de Gompertz een te optimistische schatting te geven. Daarnaast leidt de gekozen lognormale functie in de basecase tot een plateau waarbij afgerond 11% van patiënten na 10 jaar nog in leven zijn.

**De registratiehouder heeft** niet van alle overige alternatieve standaard parametrische distributies een scenarioanalyse aangeleverd. Het Zorginstituut heeft deze zelf uitgevoerd (zie paragraaf 3.5.3). Hieruit blijkt dat de gekozen distributie een erg grote invloed heeft op de resultaten van de analyse. Volgens het Zorginstituut is de gekozen distributie in de base case te optimistisch.

Daarnaast vindt het Zorginstituut dat de klinische validatie bij Nederlandse behandelaren van deze lange termijn schattingen erg summier is. De vragen omtrent de extrapolaties worden enkel beantwoord met ja of nee. Terwijl de face validiteit en klinische plausibiliteit erg belangrijk zijn voor de extrapolatie omdat de statistische fit alleen op de KM curve slaat en niet op de geëxtrapoleerde curve. Het is belangrijk dat dit nogmaals wordt beoordeeld door klinische experts, op dit moment is de informatie uit het validatiedocument zo summier dat het niet goed bruikbaar is. Daarnaast wordt er door de registratiehouder aangegeven dat voor een deel van de patiënten uit Nathan et al., tebentafusp resulteert in een langdurige overleving met stabiele ziekte. Daarbij wordt Figuur 2 getoond waar twee fases worden onderscheiden in de hazard functie: toenemend risico op overlijden en afnemend risico/plateauvorming. Het is heel belangrijk voor het Zorginstituut dat zaken als plateauvorming en lange termijn overleving ondersteund worden door onder meer klinische experts. Het Zorginstituut heeft verzocht de registratiehouder om deze zaken (extrapolaties en plateauvorming) alsnog uit te vragen bij klinische experts. Dit is voor het Zorginstituut cruciale informatie die op dit moment echter ontbreekt aan het dossier. Deze punten zijn in het bovenstaande kopje over het flexibele model aan de orde gekomen. Hierin wordt aangegeven dat tebentafusp niet wordt gezien als curatief maar als een palliatieve behandeling met een overlevingswinst. Daarnaast geeft de klinische expert aan dat patiënten uit de studie van Nathan et al. alleen eerste lijns patiënten betreffen en in het EAP ook patiënten van tweede of hogere lijnen zitten.

*Het dossier is enkel in PDF aangeleverd waardoor de figuren niet in een betere resolutie beschikbaar zijn.*



Figuur 4: Lange termijn OS schatting tebentafusp (5 en 38 jaar)

Tabel 6: OS-extrapolaties (piecewise model: KM curve + standaard parametrisch model) na 26 maanden voor tebentafusp (DBL: April 2022)

Maanden	KM DCO april 2022	Exponential	Weibull	Log-normaal (base case)	Log-logistic (scen.)	Gompertz (scen.)	Generalised gamma (scen.)	Gamma
<b>AIC</b>		174.21	173.00	170.86	172.10	170.95	172.19	173.43
<b>BIC</b>		176.43	177.44	175.30	176.54	175.39	178.85	177.87
<b>Ranking based on AIC and BIC</b>		4	4	1	3	2	6	7
6	89.1%	89.1%	89.1%	89.1%	89.1%	89.1%	89.1%	89.1%
9	81.0%	81.0%	81.0%	81.0%	81.0%	81.0%	81.0%	81.0%
12	72.8%	72.8%	72.8%	72.8%	72.8%	72.8%	72.8%	72.8%



18	59.1%	59.1%	59.1%	59.1%	59.1%	59.1%	59.1%	59.1%
24	44.5%	44.5%	44.5%	44.5%	44.5%	44.5%	44.5%	44.5%
30	32.2%	34.3%	33.3%	32.4%	32.9%	32.2%	31.7%	33.5%
36 (3 years)	26.7%	27.3%	27.6%	26.9%	27.1%	26.5%	26.8%	27.8%
48 (4 years)	23.1%	17.6%	20.8%	21.5%	21.0%	23.1%	22.6%	20.5%
60 (5 years)		11.4%	16.3%	18.3%	17.4%	22.3%	20.3%	15.5%
120 (10 years)		1.3%	6.1%	11.4%	10.0%	20.7%	15.5%	4.4%
Bron: IMCgp100-202 April 2022 DBL								

**Groen:** Geselecteerde extrapolatie functie

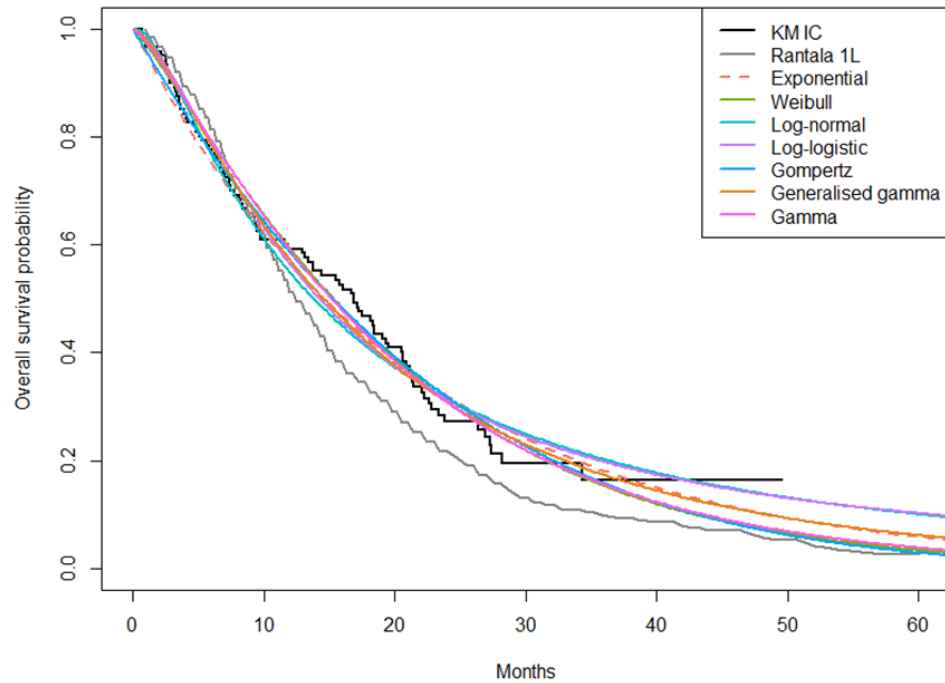
**Oranje:** Scenario analyses

### Algehele overleving (OS) – behandeling naar keuze van de arts

In Figuur 5 worden de resultaten van de extrapolatie over een 38-jarige tijdshorizon weergegeven voor de OS. In Tabel 7 wordt de statistische fit voor de OS weergegeven. De registratiehouder neemt in de basecase de exponentiele distributie aan voor de lange termijn extrapolatie. Hierbij is de keuze niet gebaseerd op de statistische fit op basis van AIC/BIC gegevens omdat deze erg dicht bij elkaar lagen. De keuze is daarom gebaseerd op klinische plausibiliteit, waarbij extrapolaties vergeleken werden met historische gegevens gezien in Rantala et al.<sup>[11]</sup>

Rantala et al. betreft een retrospectieve, systematische review en meta-analyse met 78 studies bij mUM.<sup>[11]</sup> In de studie werden OS-gegevens verzameld van 510 patiënten die alleen een eerstelijnsbehandeling hebben ontvangen. Er werd geen klinisch relevant verschil gevonden in de OS per behandeloptie en geen behandeling gaf een significante verbetering in OS in de afgelopen 40 jaar. De mediane OS is 12,8 maanden. Op basis hiervan concludeert de registratiehouder dat deze studie de best beschikbare benchmark is voor vergelijking met de basecase. Gezien het een retrospectieve studie betreft is, kan Rantala et al. worden beschouwd als een ondergrens van de benchmark van de OS in de controle arm. Dit wordt ook door NICE onderschreven.

*Het dossier is enkel in PDF aangeleverd waardoor de figuren niet in een betere resolutie beschikbaar zijn.*



Figuur 5: Lange termijn OS-schatting vergelijkende arm (behandeling naar keuze van de arts) (5 jaar)

Tabel 7: OS parametrische extrapolaties voor behandeling naar keuze van de arts vs KM-data en Rantala 1L, DBL: April 2022

Maanden	KM DCO april 2022	Rantala et al. (2019) - digitised KM	Exponentieel (base case)	Weibull (scen.)	Log-normal	Log-logistic	Gompertz	Generalised gamma	Gamma (Scen.)
<b>AIC</b>			738.48	737.70	738,33	738.31	739.58	738.33	737.15
<b>BIC</b>			741.32	743.37	744,00	743.99	745.26	746.84	742.82
<b>Ranking based on AIC and BIC</b>			3	2	5	3	7	6	1
6	77.6%	81.3%	75.3%	79.3%	76.7%	78.9%	77.3%	78.6%	79.5%
9	65.0%	66.0%	65.3%	68.9%	64.7%	66.9%	67.5%	67.2%	68.8%
12	59.3%	51.1%	56.6%	59.4%	55.0%	56.6%	58.7%	57.3%	59.1%
18	46.7%	34.5%	42.6%	43.4%	41.0%	41.4%	43.7%	41.9%	43.0%
24	27.1%	21.7%	32.1%	31.1%	31.6%	31.4%	31.9%	30.9%	30.9%
30	19.5%	13.0%	24.2%	22.0%	25.0%	24.6%	22.8%	23.1%	22.0%
36 (3 years)	16.2%	9.8%	18.0%	15.2%	20.1%	19.7%	15.7%	17.2%	15.4%
48 (4 years)	16.2%	6.7%	10.2%	7.2%	13.8%	13.7%	7.1%	10.1%	7.6%
60 (5 years)		2.7%	5.8%	3.3%	10.0%	10.2%	2.8%	6.1%	3.7%
120			0.0%	3.0%	3.8%	0.0%	0.7%	0.1%	0.0%

(10 years)									
Bron: IMCgp100-202 April 2022 DBL									

**Groen:** Geselecteerde extrapolatie functie

**Oranje:** Scenario analyses

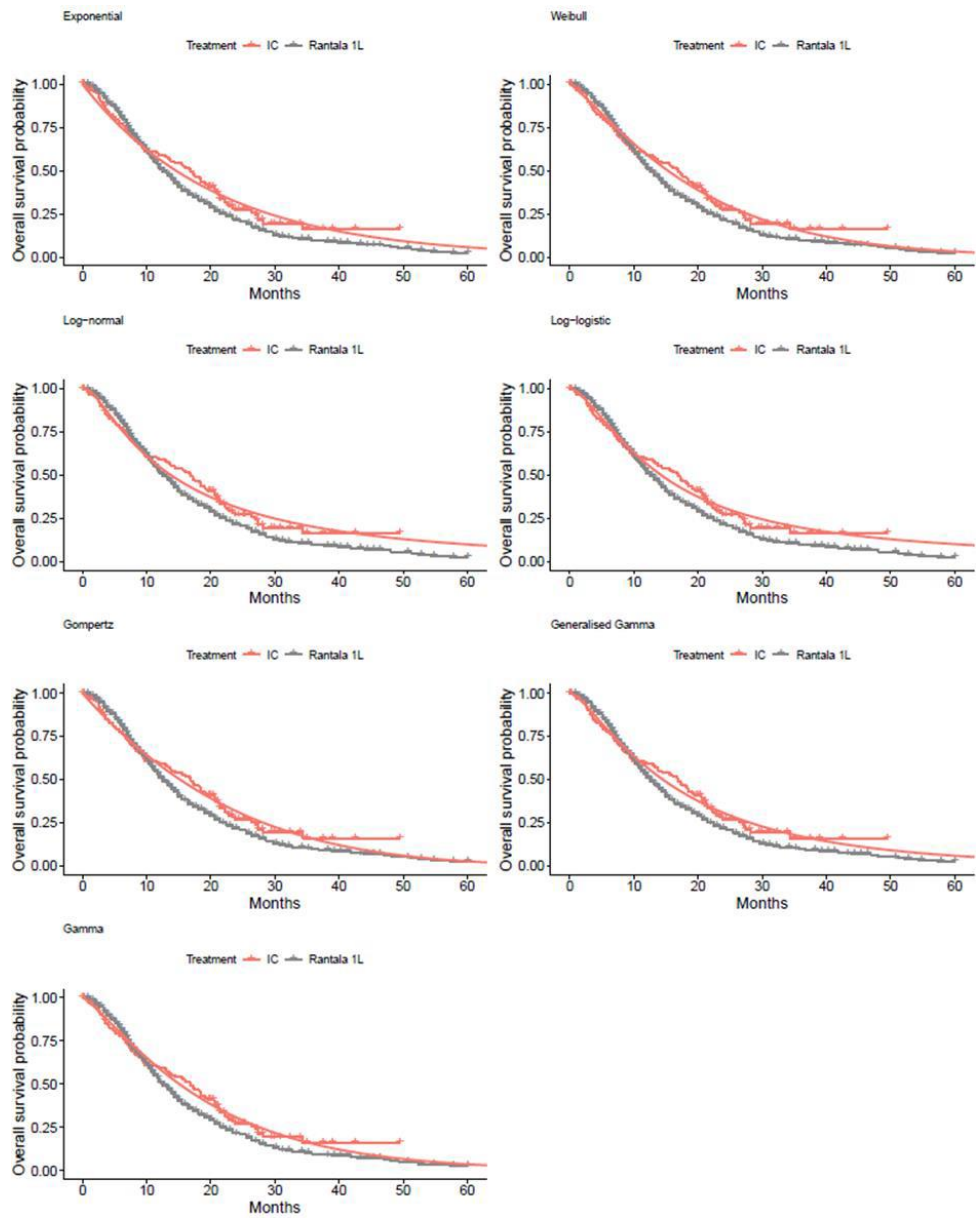
De lognormale en loglogistische distributies worden niet klinisch plausibel geacht door de staart met een 5-jaar overlevingskans die hoger is dan gezien in Rantala et al.<sup>[11]</sup> Omdat de exponentiële distributie het beste aansluit bij de historische gegevens wordt deze toegepast in de basecase. De weibull en gamma distributies worden in een scenario getoetst. De Gompertz en generalised gamma distributies worden niet benoemd door de registratiehouder. Het Zorginstituut had deze graag teruggezien in een scenarioanalyse. Met name omdat de curves zo dicht bij elkaar liggen dat een goede schatting lastig te maken is.

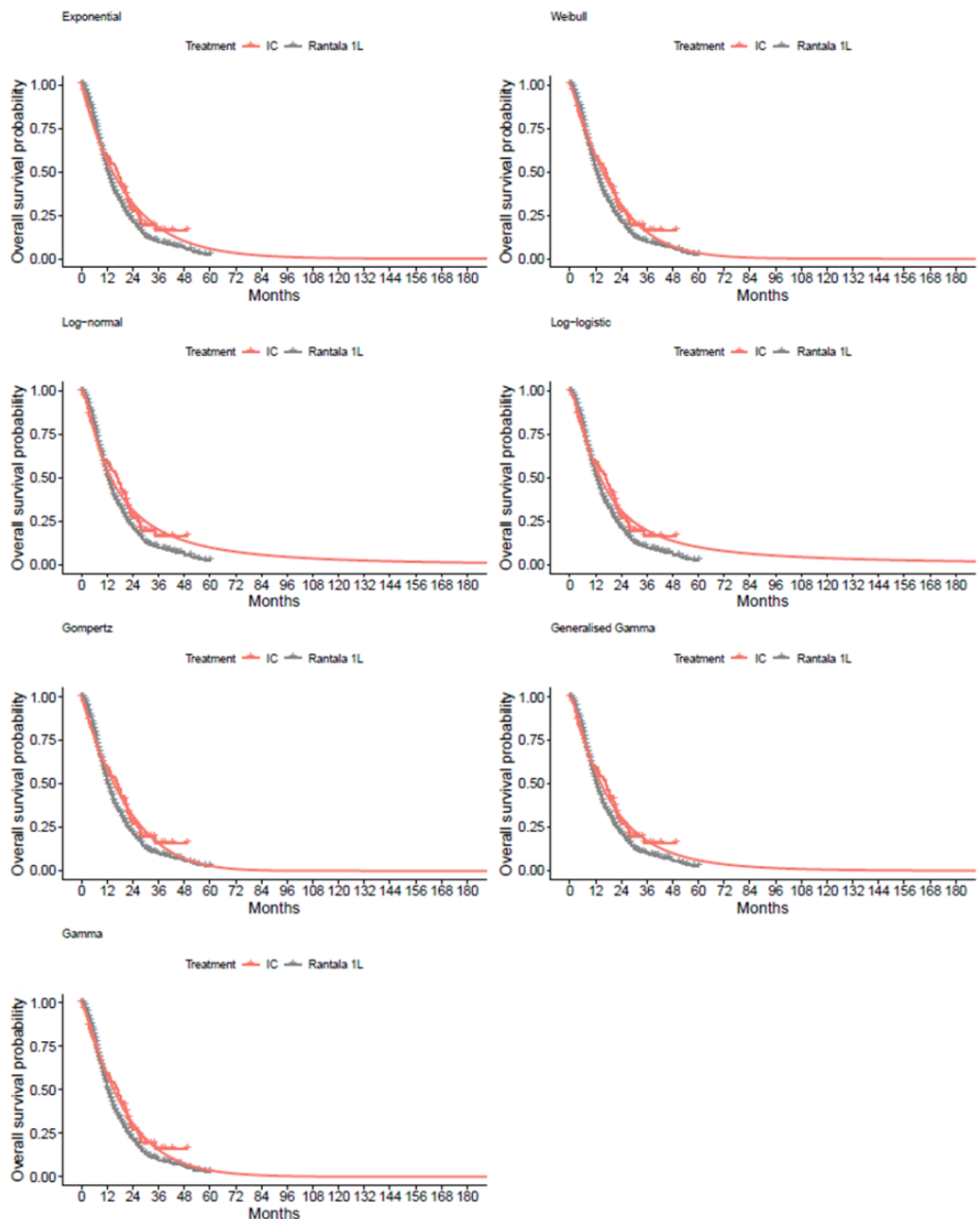
Echter merkt het Zorginstituut op dat geen van de distributies goed aan lijkt te sluiten op de KM curve. Het ziet er naar uit dat de OS voor de vergelijkende arm lijkt te worden onderschat. De registratiehouder heeft aangegeven dat de OS van de vergelijkende arm niet wordt onderschat. Figuur 6 geeft de KM curve van de behandeling naar keuze van de arts (IMCgp100-202 studie) weer, samen met Rantala et al. en de parametrische distributie voor extrapolatie. Het lijkt dat de parametrische distributies meer uit lijkt te gaan van de Rantala et al. curve dan de KM curve uit de IMCgp100-202 studie. De lognormale en loglogistische verdelingen volgen deze KM curve wel meer en resulteren in hogere schattingen. Echter worden deze niet plausibel gevonden, zoals eerder benoemd. Om deze impact inzichtelijk te maken heeft het Zorginstituut nog twee scenarioanalyses toegevoegd.

De klinische validatie bij de Nederlandse behandelaren van deze lange termijnschattingen is erg summier. De vragen omtrent de extrapolaties worden enkel beantwoord met ja of nee. Terwijl de face validiteit en klinische plausibiliteit erg belangrijk zijn voor de extrapolatie omdat de statistische fit alleen op de KM curve slaat en niet op de geëxtrapoleerde curve. Het is belangrijk dat dit nogmaals wordt beoordeeld door klinische experts, op dit moment is de informatie uit het validatiedocument zo summier dat het niet goed bruikbaar is.

Het valt op dat het figuur met de lange termijn OS-schatting is afgekapt op 10 jaar. Gezien de tijdhorizon 38 jaar is moet het figuur hierbij aansluiten. Een figuur waarin de levenslange tijdshorizon wordt aangehouden voor de lange termijn extrapolaties moet worden toegevoegd aan het dossier.

Tot slot wordt de log-logistische distributie niet toegepast door de validatie met Rantala et al. Wanneer er wordt gekeken naar de statistische fit op basis van de AIC/BIC geeft deze distributie de beste fit. Om deze reden wil het Zorginstituut ook een scenarioanalyse zien waarin de log-logistische verdeling wordt toegepast. De registratiehouder geeft aan dat de overlevingskansen aan de hand van een log-loglogistische verdeling onrealistisch zijn en dit om deze reden niet wordt meegenomen in een scenarioanalyse.





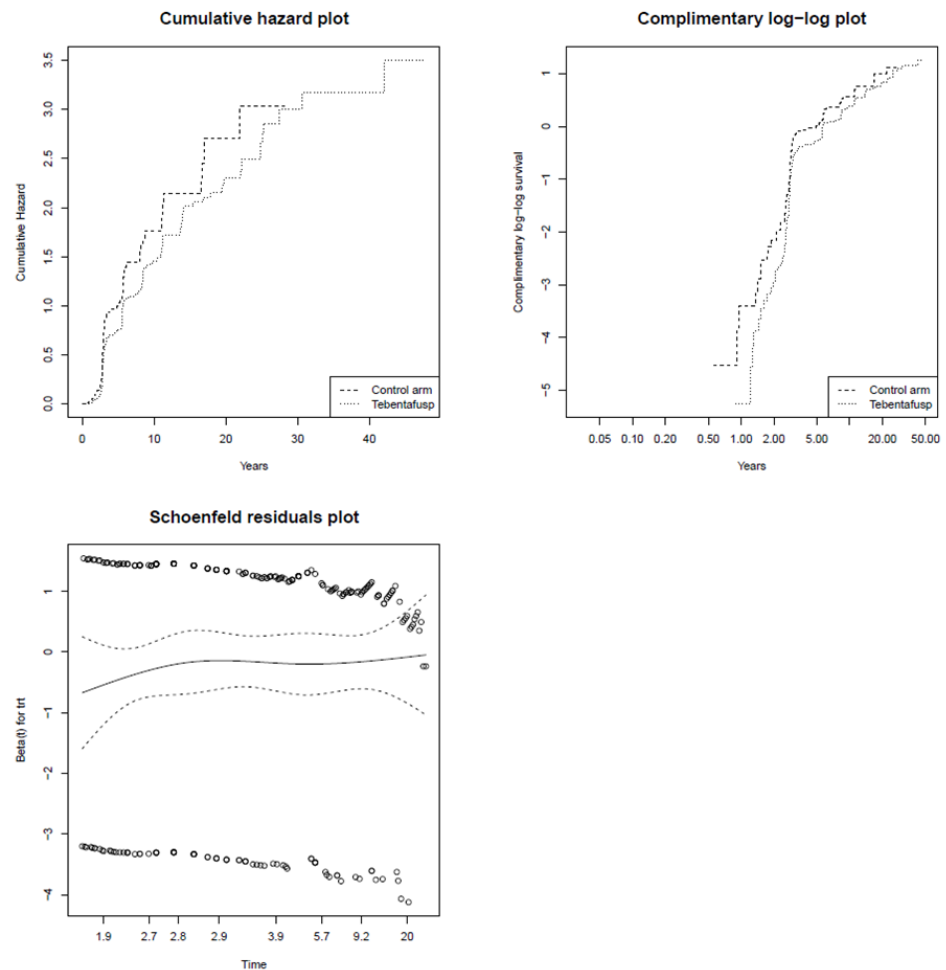
**Figuur 6: OS voor standaard parametrische extrapolaties voor behandeling naar keuze van de arts in IMCgp100-202 studie (DBL april 2022) boven) 5-jaar tijdshorizon, onder) 10-jaar tijdshorizon**

### Progressievrije overleving (PFS) - tebentafusp

#### *Proportional hazard assumptie*

Allereerst wordt de proportional hazard (PH) getoetst. De registratiehouder heeft hiervoor een cumulatief plot, log-log plot en Schoenfeld residual plot gerapporteerd (zie Figuur 7). De registratiehouder geeft aan dat de statistische test een p-waarde van 0,39 geeft wat mogelijk suggereert dat de PH assumptie niet kan worden verworpen. Op basis van de diagnostische grafieken lijken de lijnen niet parallel te lopen. Om deze reden worden afzonderlijke modellen voor beide behandelarmen toegepast. Tot slot geeft de registratiehouder aan dat bij de beschikbaarheid van IPD gegevens het niet nodig is om een proportional hazard aan te nemen. Het

Zorginstituut heeft twijfels bij deze redentatie. Echter laten de figuren zien dat de lijnen niet parallel lopen. Om deze reden kan het Zorginstituut zich vinden in het uitgangspunt van de basecase analyse op basis van aparte modellen. Echter had het Zorginstituut graag inzichtelijk gezien dat het effect was geweest van gelijke modellen in de vorm van een scenarioanalyse. Dit is niet aangeleverd door de registratiehouder.



**Figuur 7: Visuele analyse PH voor PFS tebentafusp**

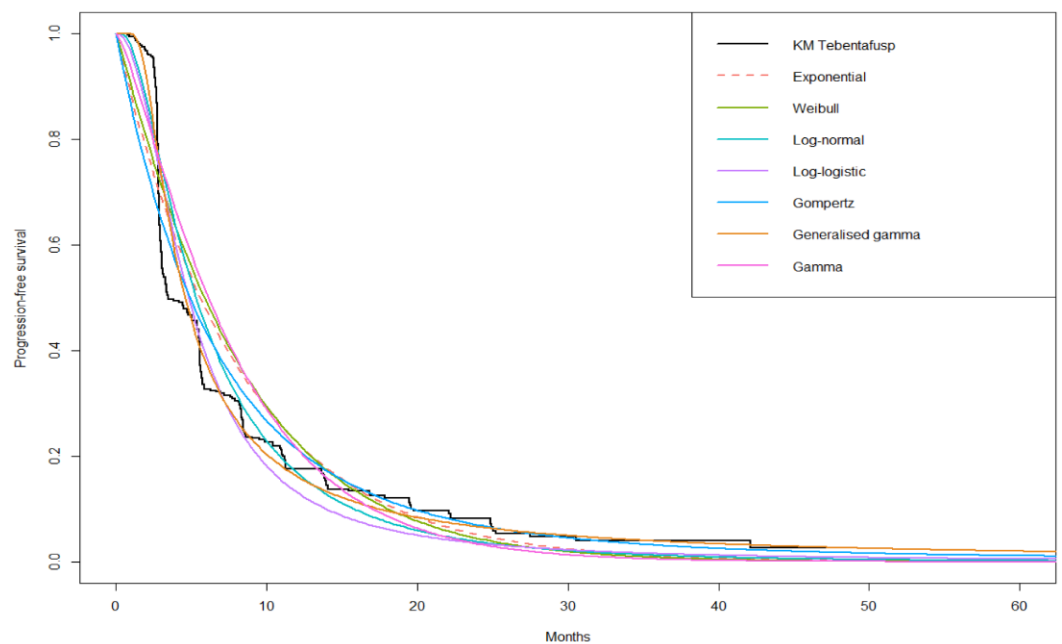
### *Extrapolatie*

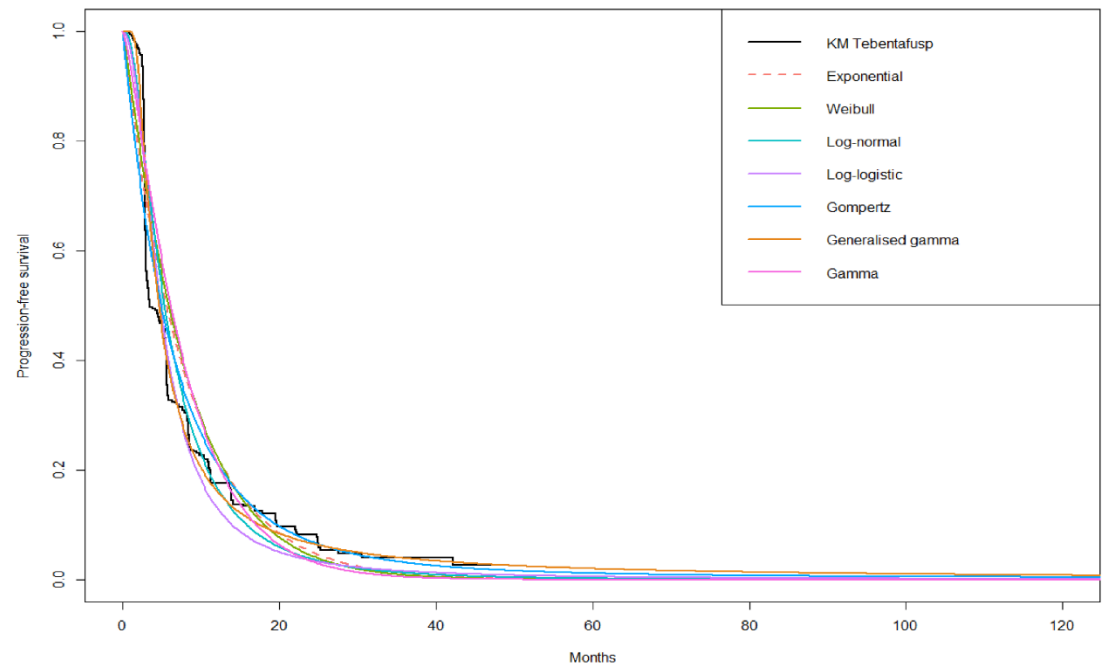
In Figuur 8 worden de resultaten van de extrapolatie over een 38-jarige tijdshorizon weergegeven voor de OS. In de basecase wordt geëxtrapolerd op basis van een parametrische benadering (dit verschilt van de piecwise benadering zoals beschreven bij de OS-extrapolatie voor tebentafusp). In Tabel 8 wordt de statistische fit voor de OS weergegeven. Voor de keuze van distributie voor de extrapolatie is er gekeken naar de AIC/BIC waarden, de face validiteit en klinische plausibiliteit. De registratiehouder neemt in de basecase de generalised gamma distributie aan voor de lange termijn extrapolatie. De keuze is voornamelijk geleid door de statistische fit (AIC en BIC statistieken). De registratiehouder geeft aan dat deze distributie ook visueel gezien goed aansluit op de gegevens. In scenarioanalyses worden de loglogistische- en lognormale distributies getoetst.

Het Zorginstituut vraagt zich af waarom in de progressievrije toestand voor tebentafusp geen flexibel model wordt toegepast zoals gezien in de OS op basis van

een piecewise model. De registratiehouder geeft aan dat deze keuze van een model voor elk eindpunt en behandelarm is gemaakt. De keuze van het model wordt voornamelijk bepaald door de hazardfunctie van zowel de periode binnen de trials als de periode na de duur van de trial. Voor de PFS zijn de meeste events geobserveerde, waardoor de vorm van de hazardfunctie bekend is en gepaard gaat met een beperkte mate van onzekerheid. De vorm van de hazard is niet complex en wordt om deze reden gemodelleerd met standaard parametrische verdelingen.

Daarnaast is de klinische validatie bij de Nederlandse behandelaren van deze lange termijnschattingen erg summier. De vragen omtrent de extrapolaties worden enkel beantwoord met ja of nee. Terwijl de face validiteit en klinische plausibiliteit erg belangrijk zijn voor de extrapolatie omdat de statistische fit alleen op de KM curve slaat en niet op de geëxtrapolerde curve. Het is belangrijk dat dit nogmaals wordt beoordeeld door klinische experts, op dit moment is de informatie uit het validatiedocument zo summier dat het niet goed bruikbaar is. De registratiehouder geeft aan dat de klinische expert zich herkent in de gepresenteerde data. Omdat alle PFS events hebben plaatsgevonden bestaat hier weinig onzekerheid over in het model.





Figuur 8: Lange termijn PFS-schatting tebentafusp (5 en 10 jaar)

Tabel 8: PFS parametrische modellen tebentafusp

Maanden	KM April 2022 DC	Exponential	Weibull	Log-normal (scen.)	Log-logistic (scen.)	Gompertz	Generalised gamma (base case)	Gamma
<b>AIC</b>		1418.80	1419.24	1333.89	1332.38	1409.94	1289.26	1409.69
<b>BIC</b>		1422.33	1426.30	1340.95	1339.44	1417.00	1299.85	1416.74
<b>Ranking based on AIC and BIC</b>		6	7	3	2	5	1	4
6	33.1%	46.9%	48.4%	43.3%	38.1%	42.6%	36.9%	49.9%
9	23.2%	32.1%	32.7%	26.1%	21.2%	29.3%	22.9%	32.5%
12	17.3%	22.0%	21.9%	16.5%	13.0%	20.7%	16.1%	20.8%
18	10.3%	9.7%	7.4%	6.1%	11.3%	9.6%	8.3%	10.3%
24	7.9%	4.8%	4.2%	3.7%	3.5%	6.8%	6.6%	3.2%
30	4.5%	2.3%	1.8%	2.1%	2.3%	4.4%	4.9%	1.2%
36 (3 jaar)	3.9%	1.0%	0.7%	1.2%	1.5%	3.0%	3.8%	0.4%
48 (4 jaar)		0.2%	0.1%	0.5%	0.9%	1.7%	2.6%	0.1%
60 (5 jaar)		0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%
120 (10 jaar)		0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%

*Groen:* Geselecteerde extrapolatie functie

*Oranje:* Scenario analyses

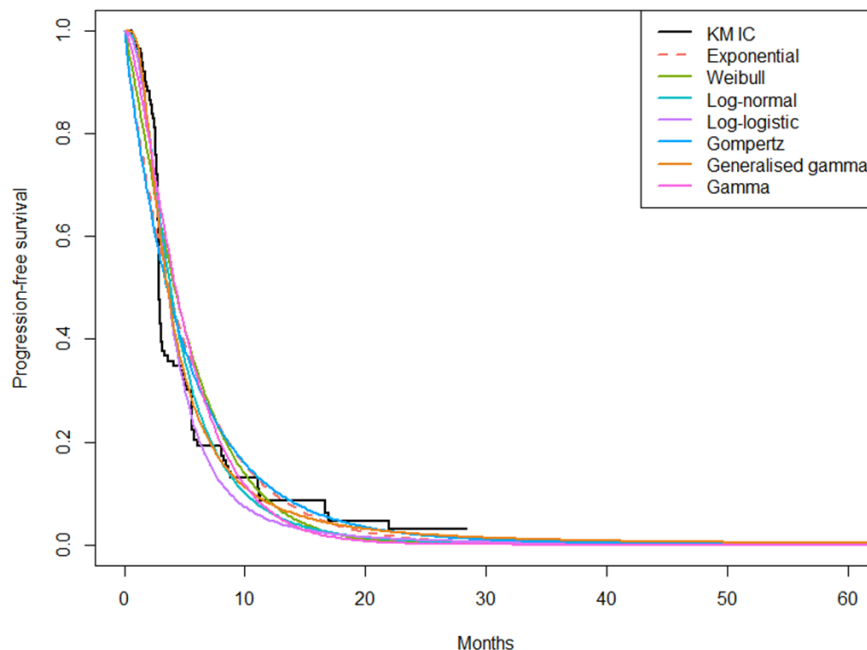


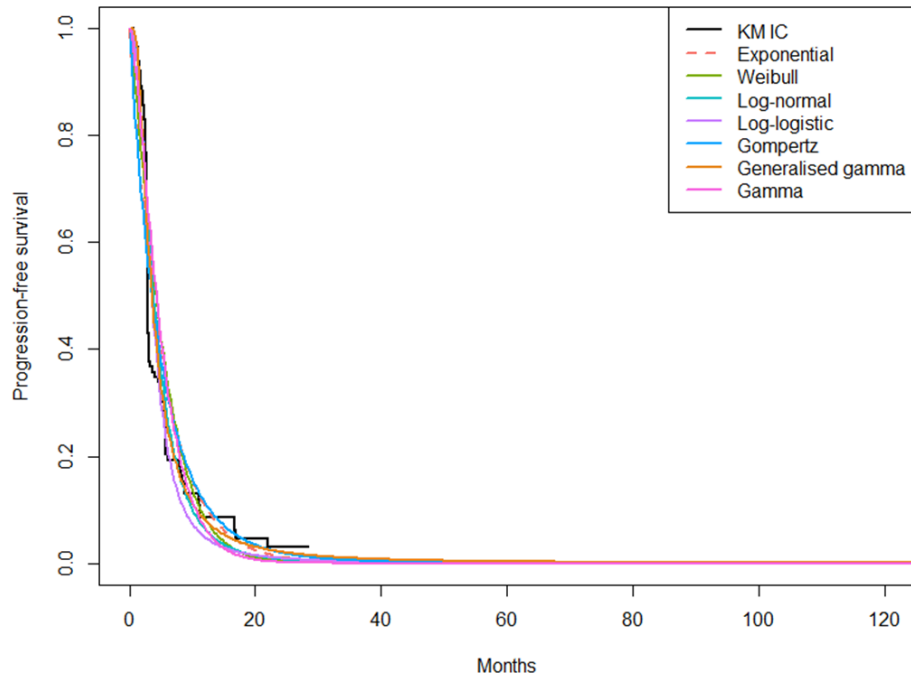
### Progressievrije overleving (PFS) – behandeling naar keuze van de arts

In Figuur 9 worden de resultaten van de extrapolatie over een 38-jarige tijdshorizon weergegeven voor de OS. In de basecase wordt geëxtrapoleerd op basis van een parametrische benadering. In Tabel 9 wordt de statistische fit voor de OS weergegeven. Voor de keuze van distributie voor de extrapolatie is er gekeken naar de AIC/BIC waarden, de face validiteit en klinische plausibiliteit. De registratiehouder neemt in de basecase de generalised gamma distributie aan voor de lange termijn extrapolatie. De keuze is voornamelijk geleid door de statistische fit (AIC en BIC statistieken). De registratiehouder geeft aan dat deze distributie ook een visueel gezien goed aansluit op de gegevens. In scenarioanalyses worden de loglogistische- en lognormale distributies getoetst.

Daarnaast is de klinische validatie bij de Nederlandse behandelaren van deze lange termijnschattingen erg summier. De vragen omtrent de extrapolaties worden enkel beantwoord met ja of nee. Terwijl de face validiteit en klinische plausibiliteit erg belangrijk zijn voor de extrapolatie omdat de statistische fit alleen op de KM curve slaat en niet op de geëxtrapoleerde curve. Het is belangrijk dat dit nogmaals wordt beoordeeld door klinische experts, op dit moment is de informatie uit het validatiedocument zo summier dat het niet goed bruikbaar is. De registratiehouder geeft aan dat de klinische expert zich herkent in de gepresenteerde data. Omdat alle PFS events hebben plaatsgevonden bestaat hier weinig onzekerheid over in het model.

*Het dossier is enkel in PDF aangeleverd waardoor de figuren niet in een betere resolutie beschikbaar zijn.*





Figuur 9: Lange termijn PFS-schatting vergelijkende behandeling (behandeling naar keuze van de arts) (5 en 10 jaar)

Tabel 9: PFS parametrische modellen vergelijkende behandeling (behandeling naar keuze van de arts)

Maanden	KM April 2022 DC	Exponential	Weibull	Log-normal (Scen.)	Log-logistic (Scen.)	Gompertz	Generalised gamma (base case)	Gamma
<b>AIC</b>		549.11	544.92	505.83	499.83	550.24	498.60	535.33
<b>BIC</b>		551.95	550.60	511.51	505.50	555.91	507.11	541.00
<b>Ranking based on AIC and BIC</b>		6	5	3	1	7	1	4
6	20.3%	32.9%	34.3%	27.5%	21.8%	31.8%	25.7%	33.1%
9	13.0%	18.9%	17.5%	12.8%	9.4%	18.8%	13.5%	15.3%
12	8.7%	10.8%	8.6%	6.5%	4.9%	11.4%	8.1%	6.7%
18	4.6%	3.6%	1.8%	2.0%	1.9%	4.6%	3.8%	1.2%
24	3.1%	1.2%	0.4%	0.7%	0.9%	2.0%	2.1%	0.2%
30		0.4%	0.1%	0.3%	0.5%	1.0%	1.3%	0.0%
36 (3 jaar)		0.1%	0.0%	0.1%	0.3%	0.5%	0.9%	0.0%
48 (4 jaar)		0.0%	0.0%	0.0%	0.2%	0.2%	0.5%	0.0%
60 (5 jaar)		0.0%	0.0%	0.0%	0.1%	0.1%	0.3%	0.0%
120 (10 jaar)		0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.1%	0.0%

Groen: Geselecteerde extrapolatie functie

**Oranje:** Scenario analyses

Tijd tot discontinuatie (TTD)

Een behandeling met immuuntherapie gaat veelal eerst gepaard met een verhoogde tumorlast voordat patiënten significant voordeel ervaren van de behandeling (ook wel pseudoprogressie genoemd). Om deze reden konden patiënten in Nathan et al. de behandeling ook voortzetten na eerste vaststelling van ziekteprogressie. Bij evidente ziekteprogressie wordt de behandeling met tebentafusp gestopt. Graag ziet het Zorginstituut dat dit wordt gevalideerd bij bijvoorbeeld Nederlandse klinische experts of dit overeenkomt met de Nederlandse klinische praktijk. De klinische expert heeft bij het Zorginstituut aangegeven dat de behandeling met tebentafusp niet te vroeg wordt gestopt. Soms wordt er bij deze patiënten nog een groei gezien op de eerste evaluatie scan, de behandeling wordt doorgezet waarna stabilisatie plaatsvindt. In de klinische praktijk wordt de behandeling stopgezet bij evidente progressie na 3 maanden.

Om de geneesmiddelenkosten over de tijdshorizon van het model in beide behandelarmen te schatten, wordt voor iedere modelcyclus het percentage patiënten bepaald dat op behandeling was. In Nathan et al. werd het percentage patiënten die een behandeling ontving na ziekteprogressie gerapporteerd, evenals de gemiddelde duur van de behandeling.<sup>[7]</sup>

De registratiehouder heeft deze informatie gebruikt in combinatie met de gemodelleerde PFS om het aandeel patiënten op behandeling in iedere cyclus te schatten. Dit zijn het aantal patiënten in leven en die geen progressie vertoonden, plus de patiënten die progressie vertoonden in alle voorgaande cycli tot aan de gemiddelde duur van behandeling. Tabel 10 geeft het percentage patiënten weer die behandeld worden na progressie en de gemiddelde behandelduur, beide worden per cyclus toegepast om de totale medicatiekosten te berekenen.

**Tabel 10: Tijd tot discontinuatie (TTD)**

<b>Behandeling na ziekteprogressie</b>	<b>Tebentafusp</b>	<b>Behandeling naar keuze van de arts</b>
Percentage patiënten behandeld met studiemedicatie na ziekteprogressie	43,3%	14,3%
Gemiddelde behandelduur na ziekteprogressie (weken)	15,23	10,01

Samenvatting

Tabel 11 toont een overzicht van de toegepaste extrapolatie methoden in de basecase analyse.

Volgens het Zorginstituut bestaat er nog steeds onzekerheid rondom enkele punten, en hebben daarom enkele keuzes veel invloed op de uitkomsten van de analyses. Zo bestaat er onzekerheid over:

- De gekozen modelbenadering, de registratiehouder heeft in de basecase gekozen voor een piecewise benadering, en geen scenarioanalyses aangeleverd op basis van een standaard parametrisch model. De registratiehouder heeft dit niet uitgevoerd omdat het de cumulatieve hazard functie niet voldoende zou reflecteren. Het Zorginstituut heeft deze zelf uitgevoerd. Het Zorginstituut ziet geen reden om af te wijken van een standaard parametrisch model.
- De gekozen datacut, de registratiehouder heeft in de basecase de DCO april 2022 datacut gebruikt. Dit terwijl er recentere data met een langere follow-up duur beschikbaar is (3-jaars data in Hassel et al., DCO oktober 2023). De registratiehouder heeft geen scenarioanalyse aangeleverd met deze recentere

data (DCO oktober 2023). De registratiehouder maakt geen gebruik van de DCO oktober 2023 vanwege cross-over en censoring (zie paragraaf 2.1) Volgens het Zorginstituut hoort de meest recente datacut met de langere follow-up te worden gebruikt. Het Zorginstituut heeft zelf, waar mogelijk, scenarioanalyses uitgevoerd op basis van de DCO oktober 2023.

- De gekozen distributie voor de extrapolatie van de OS van tebentafusp, de registratiehouder heeft in de basecase de lognormale functie gekozen, welke leidt tot een plateau waarbij **afgerond 11% van patiënten na 10 jaar nog in leven zijn. De registratiehouder heeft** niet van alle overige alternatieve standaard parametrische distributies een scenarioanalyse aangeleverd. Het Zorginstituut heeft deze zelf uitgevoerd.

Om de onzekerheid van bovenstaande punten inzichtelijk te maken heeft het Zorginstituut enkele scenarioanalyses toegevoegd aan het rapport. Deze zijn als extra kolom toegevoegd aan Tabel 11.

**Tabel 11: Overzicht extrapolatie**

	<b>Base-case</b>	<b>Scenarioanalyses</b>	<b>Scenarioanalyses toegevoegd door het Zorginstituut</b>
<b>OS extrapolatie</b>			
Tebentafusp	KM - log-normal	KM-log-logistic KM-Gomperts KM-Generalized gamma  <i>Volledig parametrische extrapolatie*</i>	KM-weibull KM-gamma KM-exponentieel  Log-normal, loglogistische, Gompertz, Generalized gamma, weibull, gamma en exponentieel op basis DCO april 2022 en oktober 2023**.
Behandeling naar keuze van de arts	Exponentieel	Weibull Gamma	Gompertz Generalized gamma
<b>PFS extrapolatie</b>			
Tebentafusp	Generalized gamma	Log-normal Log-logistic	
Behandeling naar keuze van de arts	Generalized gamma	Log-normal Log-logistic	
<b>Behandelduur</b>			
Tebentafusp	Obv ziekteprogressie + factor verlenging		
Behandeling naar keuze van de arts	Obv ziekteprogressie + factor verlenging		

\*Registratiehouder: sluit niet goed aan bij verloop van hazard, waardoor dit niet is toegevoegd aan de uiteindelijk scenarioanalyses.

\*\* In het model is de DCO oktober 2023 (Hassel et al.) alleen beschikbaar voor een standaard parametrisch model. De piecwise benadering kan in het model hier niet op worden toegepast.

### Discussie extrapolaties

#### Algemeen

- De klinische validatie bij de Nederlandse behandelaren van deze lange termijnschattingen zijn erg summier. De vragen omtrent de extrapolaties worden enkel beantwoord met ja of nee. Terwijl de face validiteit en klinische plausibiliteit erg belangrijk zijn voor de extrapolatie omdat de statistische fit

alleen op de KM curve slaat en niet op de geëxtrapoleerde curve. Het is belangrijk dat dit nogmaals wordt beoordeeld door klinische experts, op dit moment is de informatie uit het validatiedocument zo summier dat het niet goed bruikbaar is.

#### Tebentafusp OS

- Het is voor het Zorginstituut niet duidelijk waarom er specifiek voor een *piecewise model* is gekozen boven andere flexibele modellen. Het Zorginstituut wil een onderbouwing voor het gekozen model in het dossier terugzien. Het Zorginstituut geeft aan dat de registratiehouder een wetenschappelijke beredenering had kunnen toepassen aan de hand van bijvoorbeeld de volgende paper van Palmer et al. (2023). Het Zorginstituut ziet geen reden om af te wijken van een standaard parametrisch model.<sup>[9]</sup> Gezien de onzekerheid rondom de modelbenadering heeft het Zorginstituut voor de volledigheid ook scenario's toegevoegd aan de hand van een standaard parametrisch model (zie paragraaf 3.5.3).

Daarnaast wordt er door de registratiehouder aangegeven dat voor een deel van de patiënten uit Nathan et al., tebentafusp resulteert in een langdurige overleving met stabiele ziekte. Daarbij wordt Figuur 2 getoond waar twee fases worden onderscheiden in de hazard functie: verhoogd risico op overlijden en afnemend risico/plateauvorming. Het is heel belangrijk voor het Zorginstituut dat zaken als plateauvorming en lange termijn overleving ondersteund worden door onder meer klinische experts. Het Zorginstituut verzoekt de registratiehouder om deze zaken alsnog uit te vragen bij klinische experts. De gegevens omtrent extrapolaties en plateauvorming zijn voor het Zorginstituut cruciale informatie die op dit moment ontbreekt in het dossier. De registratiehouder heeft deze zaken uitgevraagd bij de klinische expert. Echter zijn de resultaten nog steeds erg summier en is niet op alle vragen een antwoord gegeven. Dit punt blijft dus erg onzeker. De registratiehouder heeft in de basecase de lognormale functie gekozen, welke leidt tot een plateau waarbij afgerond 11% van patiënten na 10 jaar nog in leven zijn. De registratiehouder heeft niet van alle overige alternatieve standaard parametrische distributies een scenarioanalyse aangeleverd. Het Zorginstituut heeft deze zelf uitgevoerd. Hieruit blijkt dat de gekozen distributie een erg grote invloed heeft op de resultaten van de analyse. Volgens het Zorginstituut is de gekozen distributie in de base case te optimistisch.

#### Vergelijkende behandeling OS

- Qua extrapolatie van de OS van de vergelijkende behandeling merkt het Zorginstituut op dat geen van de distributies goed aan lijkt te sluiten op de KM curve. Het ziet er naar uit dat de OS voor de vergelijkende arm lijkt te worden onderschat. De registratiehouder heeft aangegeven dat de OS van de vergelijkende arm niet wordt onderschat. Figuur 6 geeft de KM curve van de behandeling naar keuze van de arts (IMCgp100-202 studie) weer, samen met Rantala et al. en de parametrische distributie voor extrapolatie. Het lijkt dat de parametrische distributie meer uit lijkt te gaan van de Rantala et al. curve dan de KM curve uit de IMCgp100-202 studie. De lognormale en loglogistische verdelingen volgen deze KM curve wel meer en resulteren in hogere schattingen. Echter worden deze niet plausibel bevonden door de registratiehouder, zoals eerder benoemd. Om deze impact inzichtelijk te maken heeft het Zorginstituut nog twee scenarioanalyses toegevoegd.
- Er ontbreekt een verklaring waarom bijvoorbeeld de generalised gamma distributie niet worden toegepast in de basecase analyse voor het modeleren van de OS van de vergelijkende behandeling, dan wel is toegepast in een scenarioanalyse. Dit is niet toegevoegd aan het dossier, net als voor de Gompertz distributie. Het Zorginstituut had deze graag teruggezien in een

scenarioanalyse. Met name omdat de curves zo dicht bij elkaar liggen dat een goede schatting lastig te maken is. Om deze reden heeft het Zorginstituut deze scenario's toegevoegd aan het rapport (zie 3.5.3).

- Tot slot wordt de loglogistische distributie niet toegepast door de validatie met Rantala et al. Wanneer er wordt gekeken naar de statistische fit op basis van de AIC/BIC geeft deze distributie de beste fit. Om deze reden wil het Zorginstituut ook een scenarioanalyse zien waarin de loglogistische verdeling wordt toegepast. De registratiehouder geeft aan dat de overlevingskansen aan de hand van een loglogistische verdeling onrealistisch zijn en dit om deze reden niet wordt meegenomen in een scenarioanalyse.

Conclusie extrapolatie: Het Zorginstituut heeft nog een aantal openstaande discussiepunten. Deze punten hebben met name betrekking op de modelbenadering en de gekozen distributie voor de extrapolatie van de tebentafusp arm. Daarnaast mist het Zorginstituut scenarioanalyses met betrekking van deze genoemde punten om inzichtelijk te maken wat de impact van de variatie hiervan op de analyse is. Deze zijn door het Zorginstituut zelf toegevoegd om deze impact transparant en inzichtelijk te maken. Het Zorginstituut is van mening dat de huidige basecase analyse van de registratiehouder te optimistisch is en dat de DCO oktober 2023 als uitgangspunt moet worden genomen. De basecase die het Zorginstituut het meest realistisch acht heeft een partitioned survival model (loglogistische functie) als uitgangspunt op basis van de datacut van oktober 2023. De gekozen functie is gebaseerd op zowel de statistische fit als input van de beroepsgroep.

### 2.3.2

#### Utiliteiten

Voor het bepalen van de utiliteiten van de gezondheidstoestanden heeft de registratiehouder Nathan et al. (2021) als uitgangspunt genomen. In deze studie is gebruik gemaakt van de EQ-5-5L en EORTC-QLQ-C30 vragenlijst. In de basecase maakt de registratiehouder gebruik van de benadering op basis van utiliteiten van tijd tot overlijden. De gedachte hierbij is hoe dichter een patiënt aan het einde van het leven komt, hoe lager de kwaliteit van leven is. Dit is echter niet gebaseerd op de studie van Nathan et al. In een scenarioanalyse zijn de utiliteiten gebaseerd op de behandelstatus.

De EQ-5D-5L data zijn verzameld op verschillende tijdstippen, namelijk: op baseline en gedurende behandeling gemeten op de eerste dag van elke 3 weken cyclus gedurende 5 cycli en iedere 4<sup>e</sup> cyclus daarna (iedere 12 weken). Bij progressie werd de informatie bij patiënten iedere 12 weken verzameld door middel van de EQ-5D-5L en EORTC-QLQ-C30 vragenlijst en tijdens de follow-up periode enkel door de EQ-5D-5L. Zie Tabel 12 voor een schematisch overzicht van de dataverzameling van kwaliteit van leven uit Nathan et al.

De registratiehouder heeft de EQ-5D-5L waarden omgezet naar het Nederlandse tarief op basis van de studie van Versteegh et al. (2016).<sup>[12]</sup>

**Tabel 12: Dataverzameling Nathan et al. (2021)**

Screening		Treatment Phase										Follow-up Phase				
Procedure	Screening	Cycle 1					Cycle 2			Cycle 3		Later Cycles EOT	Ziekteprogressie Follow-up	Survival Follow-up		
Day of Cycle	-21 -1	1	2	8	9	15	16	1	8	15	1	8	15	1-21		
PROs		PRO assessments (EQ-5D,5L questionnaire and EORTC QLQ-C30) will be administered to all patients at C1D1, on D1 of every other cycle to C5D1, every fourth cycle thereafter, beginning with C9D1, and EOT											EQ-5D-5L, EORTC QLQ-C30 iedere 12 weken	EQ-5D-5L iedere 12 weken		

#### Basecase: utiliteitswaarden op basis van tijd tot overlijden

In de basecase maakt de registratiehouder gebruik van de benadering die uitgaat

van de tijd tot overlijden. In studie van Hatswell et al. worden utiliteiten geanalyseerd op basis van de progressie status (pre progressie, post progressie en overlijden) en de tijd tot overlijden.<sup>[13]</sup> Dit werd gedaan op basis van de ipilimumab MDX010-20 studie waarin patiënten werden onderzocht met een gevorderd of gemetastaseerde melanoom. De studie concludeert dat analyses waarbij alleen wordt gekeken naar progressie status mogelijk niet alle predicatieve factoren van utiliteiten meeneemt. De tijd tot overlijden kan bijvoorbeeld even belangrijk of belangrijker zijn naarmate dit dichterbij komt.

De registratiehouder geeft daarnaast aan dat deze methode aansluit bij de uitspraken van klinische experts. Zo verklaarde een klinische expert dat de kwaliteit van leven van patiënten alleen verslechtert tegen het einde van het leven en niet perse bij progressie.<sup>[14]</sup>

Tot slot geeft de registratiehouder dat utiliteitswaarden ook zijn gemodelleerd op basis van de tijd tot overlijden in beoordelingen van immuuntherapie bij gemetastaseerd melanoom bij NICE.

De analyse van utiliteitsgegevens op basis van de tijd tot overlijden methode met de studie van Nathan et al. was niet mogelijk. Voor patiënten die kwamen te overlijden tijdens de geobserveerde periode was de gemiddelde tijd tussen laatste EQ-5D-5L beoordeling en overlijden 5,7 maanden. Hiermee is het aantal observaties per categorie van tijd tot overlijden onvoldoende. De registratiehouder heeft daarom de utiliteitswaarden gebaseerd op de NICE beoordeling voor pembrolizumab bij gevorderd cutaan melanoom niet eerder met ipilimumab behandeld.<sup>[15]</sup> Het is op dit moment niet inzichtelijk of de patiënten uit de KEYNOTE studie (zoals gezien in de NICE beoordeling) representatief zijn voor de patiënten gezien in Nathan et al. Het Zorginstituut verzoekt de registratiehouder om een onderbouwing hiervoor aan te leveren. Daarnaast kan een vergelijking worden gemaakt met de kleine sample van patiënten uit Nathan et al. (2021) waar wel kwaliteit van leven gegevens van bekend zijn. Hierbij is het wenselijk dat de registratiehouder ter ondersteuning van deze onderbouwing een tabel aan het dossier toevoegt die de gevraagde gegevens en vergelijking bevat. Op basis van een adviesraad gehouden in 2021 met verschillende internationale klinische experts wordt aangegeven dat de afname van de kwaliteit van leven in de groep patiënten gezien in Nathan et al. veel lijkt op de data van patiënten met lever metastasen van cutaan melanoom. Daarnaast heeft de registratiehouder de baseline karakteristieken van de IMCgp100-202 studie en KEYNOTE-006 vergeleken. Zo zijn de mediane leeftijd, geslacht, ECOG status vergelijkbaar en kwamen de inclusiecriteria grotendeels overeen. Deze kritiekpunten komen daarmee te vervallen en derhalve heeft het Zorginstituut voldoende vertrouwen in de representativiteit van de kwaliteit van leven gezien in de KEYNOTE-006 studie.

De correctiefactoren werden berekend als verhouding van utiliteitswaarde op meer dan 360 dagen en de utiliteitswaarde op de volgende tijd tot overlijden categorie. De 'op behandeling' utiliteitswaarde is afgeleid van de regressieanalyse en werd gebruikt als baseline (>360 dagen vanaf overlijden). De baseline waarde werd steeds aangepast aan de overlijdenscategorie met behulp van de eerder afgeleide correctiefactoren (multiplier). Om de utiliteiten volgens de tijd tot overleving te modelleren, wordt er gebruik gemaakt van tunnel states. Deze tunnel states bepalen de proportie van personen voor elke tijd tot sterfte categorie voor elke cyclus. In Tabel 13 worden de utiliteiten per categorie weergegeven. Als deze utiliteiten worden vergeleken met de utiliteiten van de gemiddelde Nederlandse populatie valt het op dat de utiliteit voor categorie TTO  $\geq 360$  van 0,85 structureel hoger is dan de utiliteit gezien in Versteegh et al. (2016). Hier wordt bijvoorbeeld voor de leeftijd van 60-70 een gemiddelde utiliteit gevonden van 0,839. Hiervoor lijkt niet zijn gecorrigeerd in het model en dit had wel moeten.

Het Zorginstituut vraagt zich af of de tijd tot overlijden in zo veel categorieën uitgesplitst moet worden. Gaag ziet het Zorginstituut hiervoor een onderbouwing terug. Daarnaast vraagt het Zorginstituut zich af of de utiliteiten uit de registratiestudie (Nathan et al.) niet de voorkeur moeten genieten boven utiliteiten afkomstig uit een andere studie. Graag ziet het Zorginstituut hier een onderbouwing voor. Tot slot kunnen de utiliteiten ook gevalideerd worden bij klinische experts. De utiliteitswaarden zijn gebaseerd op de TA366 waarin hetzelfde aantal categorieën worden toegepast. Er is geen onderbouwing gegeven of dit eventueel ook uitgevoerd kan worden met minder categorieën en wat het effect hiervan is. De utiliteiten gezien in de studie van Nathan et al. worden in een scenarioanalyse meegenomen. Dit zorgt voor een stijging van de ICER.

**Tabel 13: Utiliteiten op basis tijd tot overlijden**

Tijd tot overlijden (dagen)	TA366	Correctie	Aangepast
≥360	0,82	NA	0,85
270-360	0,71	0,87	0,74*
180-270	0,66	0,80	0,69
90-180	0,66	0,80	0,69
30-90	0,57	0,70	0,59
<30	0,33	0,40	0,34

\*voorbeeld:  $0,85 * 0,87 = 0,74$

#### Scenarioanalyse: utiliteitswaarden op basis van behandelstatus

In een scenarioanalyse worden de utiliteiten, afkomstig uit Nathan et al, gebaseerd op behandelstatus (wel/niet op behandeling). Zoals eerder aangegeven ervaren patiënten die behandeld worden met immuuntherapie eerst een hogere tumorlast alvorens klinisch voordeel wordt gezien. Patiënten kunnen om deze reden de behandeling na progressie vaak voortzetten. Op basis hiervan wordt aangenomen dat de progressiestatus geen goede proxy is om utiliteiten op te baseren, en wordt de behandelstatus (TTD) toegepast.

In Nathan et al. zijn de EQ-5D-5L data verzameld, op baseline was er data van 272 (72%) patiënten; 194 (77%) in de tebentafusp groep en 78 (62%) in de controle groep. Gedurende de studie was er data beschikbaar voor 319 patiënten. Gebaseerd op de missende data, werd data imputatie uitgevoerd op baseline en de behandelfase. Dit is niet gedaan voor de follow up periode.

Op baseline werd een gemiddelde imputatie methode toegepast, welke de gemiddelde waarden van missende scores berekent en toepast. Echter aan het einde van de behandeling zijn er veel missende data. Om hiervoor te corrigeren is er een multiple imputatie methode uitgevoerd.

In totaal zijn er 47 imputaties uitgevoerd, dit komt overeen met het percentage van patiënten met missende EQ-5D-5L data aan het einde van de behandeling. In de multiple imputatie methode zijn de volgende variabelen als covariaten gebruikt:

- Socio-demografische details zoals geslacht, leeftijd, regio. Het wordt aangenomen dat deze constant blijven gedurende de follow-up periode
- klinische karakteristieken op baseline zoals ECOG, initiële ziekte niveau, metastasen bij initiële diagnose, LDL niveau, omvang grootste tumor laesie en omvang lever metastasen. Het wordt aangenomen dat deze waarden constant zijn gedurende follow-up periode.
- Overige karakteristieken zoals behandeling, OS duur, tijd tussen baseline en



behandeling, EQ-5D-5L op baseline.

Voor de tussenliggende tijdstippen gedurende de studie, is er een lineaire interpolatie gebruikt omdat er weinig variatie was in de EQ-5D-5L data over de tijd. Een 'generalised estimating equation' (GEE) model is gebruikt om te corrigeren voor herhaalde metingen van dezelfde individuen en om het gemiddelde effect van de populatie te schatten. Hiervoor zijn de volgende model specificaties getest en de volgende covariaten geïncorporeerd: leeftijd, leeftijd gegroepeerd (jonger/ouder dan 65 jaar), geslacht, afname van EQ-5D voor of na stoppen behandeling en de behandel arm.

Tabel 14 geeft de utiliteiten weer gebaseerd op Nathan et al. op basis van de Nederlandse EQ-5D-5L. Deze worden toegepast op de time to treatment discontinuatie (TTD) curve.

**Tabel 14: Utiliteiten op basis behandelstatus**

Status	Utiliteitswaarde
Op behandeling	0,855
Na behandeling	0,772

De registratiehouder heeft gecorrigeerd voor leeftijd, waarbij rekening wordt gehouden met een afname van kwaliteit van leven bij toenemende leeftijd.<sup>[16]</sup> Daarnaast wordt aangegeven dat de 5L waarden nog niet beschikbaar zijn hiervoor, waardoor gebruik is gemaakt van gepubliceerde 3L normen (Tabel 15). Dit is gedaan door per cyclus de leeftijdsspecifieke utiliteitsmultiplier toe te passen op de utiliteitswaarden uit het model.

**Tabel 15: Nederlandse op leeftijd gebaseerde EQ-5D-3L normen**

Reference value	0,890			
Age group	Lower bound	Upper bound	Utility value	Age adjustment
18-24	18	24	0,950	1,067
25-34	25	34	0,927	1,042
35-44	35	44	0,935	1,051
45-54	45	54	0,890	1,000
55-64	55	64	0,890	1,000
65-74	65	74	0,886	0,996
75+	75	100	0,830	0,933

De registratiehouder geeft aan dat op basis van Nathan et al. de bijwerkingen rondom toediening van tebentafusp vooral in de oplaaddosis plaatsvinden. Dit wordt onderschreven in Hassel et al. waarin de 3-jaars data wordt bekeken van tebentafusp. Hierin wordt gesteld dat de meeste tebentafusp gerelateerde bijwerkingen plaatsvinden in het begin van de behandeling en er geen nieuwe bijwerkingen werden geobserveerd bij een lange termijn toediening.<sup>[1]</sup> Het wordt verder aangenomen dat de EQ-5D gegevens van Nathan et al., de impact van bijwerkingen al heeft meegenomen. Om deze reden worden in de basecase geen disutiliteiten meegenomen. In een scenarioanalyse worden disutiliteiten wel meegenomen. Deze waarden worden gebaseerd op NICE beoordelingen voor gevorderd melanoom: TA384 nivolumab<sup>[17]</sup> en TA400 nivolumab + ipilimumab<sup>[18]</sup>. Deze waarden zijn als eenmalig toegepast in het model en zijn weergegeven in

Tabel 16.

**Tabel 16: Disutiliteiten meegenomen als scenarioanalyse**

Interventie	Disutiliteiten	Bron
Tebentafusp	0,02360	TA384 (NICE, 2016) <sup>[17]</sup>
Ipi-nivo	0,03373	TA400 NICE, 2016) <sup>[18]</sup>

#### Discussie utiliteiten

- Als deze utiliteiten worden vergeleken met de utiliteiten van de gemiddelde Nederlandse populatie valt het op dat de utiliteit voor categorie TTO  $\geq 360$  van 0,85 structureel hoger is dan de utiliteit gezien in Versteegh et al. (2016). Hier wordt bijvoorbeeld voor de leeftijd van 60-70 een gemiddelde utiliteit gevonden van 0,839. Hiervoor lijkt niet zijn gecorrigeerd in het model en dit had wel moeten.
- Het Zorginstituut vraagt zich af of de tijd tot overlijden in zo veel categorieën uitgesplitst moet worden. Er is geen onderbouwing gegeven of dit eventueel ook uitgevoerd kan worden met minder categorieën en wat het effect hiervan is.
- Daarnaast vraagt het Zorginstituut zich af of de utiliteiten uit de registratiestudie (Nathan et al.) niet de voorkeur moeten genieten boven utiliteiten afkomstig uit een andere studie. Tot slot kunnen de utiliteiten ook gevalideerd worden bij klinische experts. De registratiehouder heeft dit nogmaals gevalideerd bij een klinisch expert, deze expert geeft aan dat de kwaliteit van leven van patiënten alleen verslechtert tegen het einde van het leven en niet perse bij progressie. De utiliteiten gezien in de studie van Nathan et al. op basis van behandelstatus worden in een scenarioanalyse meegenomen. Dit zorgt voor een stijging van de ICER.

Discussie en conclusie utiliteiten: Het Zorginstituut heeft nog drie openstaande discussiepunten. Het belangrijkste punt is dat de utiliteiten toegepast in de basecase analyse voor minstens een categorie structureel hoger zijn vergeleken met de gemiddelde Nederlandse populatie. Hiervoor lijkt niet zijn gecorrigeerd in het model en dit had wel moeten. Het effect hiervan op de ICER is niet goed inzichtelijk gemaakt door de registratiehouder.

### 2.3.3

#### *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 wel meegenomen in het model.

De kosten zijn uitgedrukt in euro's en gecorrigeerd voor inflatie voor het jaar 2023. Het valt op dat voor enkele kostencategorieën de nieuwe versie van de kostenhandleiding is toegepast. Echter zijn enkele zaken nog gebaseerd op de oude richtlijn economische evaluaties in de gezondheidszorg, zoals de discontering percentages. Het is niet de bedoeling dat deze oude en nieuwe versies door elkaar heen lopen. Daarnaast is de kostenhandleiding een verdiepingmodule van de richtlijn, en moeten op een eenduidige manier worden toegepast. Er dient op dit moment, voorafgaand aan het verplicht gebruiken van deze documenten, dat er een keuze gemaakt dient te worden.

#### Kosten binnen de gezondheidszorg

Binnen de kostencategorie kosten binnen de gezondheidszorg vallen twee soorten kosten. De eerste soort kosten bestaan uit alle zorgkosten die rechtstreeks verband houden met of beïnvloed worden door de preventie, diagnostiek, therapie, revalidatie en verzorging van de ziekte of behandeling. De kosten van de behandeling van bijwerkingen van een interventie behoren ook in deze kostencategorie. De tweede soort kosten bestaan uit alle zorgkosten die zich voordoen in gewonnen levensjaren, ook wel bekend als indirecte medische kosten. Het betreft hier alle medische kosten die optreden als gevolg van het levensverlengende effect van een interventie. Wanneer een interventie de levensduur verlengt, leidt dit normaal gesproken tot additionele zorgkosten. Dit kunnen kosten zijn die gerelateerd zijn aan de ziekte, maar dit kunnen ook kosten zijn geen directe relatie hebben met de ziekte. De indirecte medische kosten dienen meegenomen te worden in een scenarioanalyse.

#### Geneesmiddelkosten

Voorafgaand aan de daadwerkelijke toediening van tebentafusp moet worden bepaald of een patiënt een positieve HLA genotypering heeft. Op basis van de passantenlijst van het LUMC 2021 wordt inzichtelijk dat de kosten van een HLA screen- en hoge resolutie test €195 bedraagt. Op dit moment zijn de kosten gestegen naar €217,53 in 2023. Dit is niet meegenomen in het model, en heeft een zeer minimale invloed op de ICER (+0,01%). In het model worden de kosten gecorrigeerd voor negatieve testen. In literatuur is bekend dat ongeveer de helft van de patiënten een positieve HLA genotypering hebben.

#### **Tebentafusp**

Het geneesmiddel tebentafusp wordt wekelijks intraveneus toegediend. De aanbevolen dosering is 20 microgram tebentafusp op dag 1, 30 microgram op dag 8 en 68 microgram/mL op dag 15. Na deze oplaadfase wordt de behandeling voortgezet met 68 microgram per week.<sup>[2, 7]</sup>

De prijs per flacon tebentafusp van 200 microgram/0,5 mL (ofwel 100 microgram/mL) bedraagt €12.431 (taxe mei 2024). De flacon is voor eenmalig gebruik, daarom bedragen de kosten per toediening de kosten van één flacon á €12.431.

Tebentafusp moet worden toegediend onder leiding en toezicht van een arts met ervaring met oncolytica en mogelijke cytokinevrijgavesyndroom (cytokine release syndroom, hierna CRS) kan behandelen. Het wordt aanbevolen om patiënten bij ten minste de eerste drie infusies (oplaaddosis) op te nemen in het ziekenhuis.<sup>[2]</sup> De kosten bedragen €644 per toediening gebaseerd op de kostenhandleiding en zijn toegepast op de eerste drie doses in het model.<sup>[19, 20]</sup> Bij elke toediening van tebentafusp wordt humaan albumine 20% toegediend van €75 (Z-index mei 2024). Er worden geen extra kosten meegenomen voor de behandeling van een CRS. Graag ziet het Zorginstituut een verklaring waarom deze kosten niet zijn meegenomen. Bijvoorbeeld kosten voor de behandeling van een CRS, naast de voorgeschreven opnamekosten in het ziekenhuis gedurende de oplaaddosis van tebentafusp. Hierop wordt aangegeven dat de meeste tebentafusp gerelateerde bijwerkingen plaatsvinden in het begin van de behandeling en er geen nieuwe bijwerkingen werden geobserveerd bij een lange termijn toediening. De meeste CRS gevallen traden op in de eerste 4 weken en waren voor de meeste patiënten mild: graad 1 (12%) of graad 2 (76%). In totaal hadden 1% een graad 3 CRS.<sup>[1]</sup> De klinische expert geeft aan dat het LUMC een CRS-managementprotocol heeft, waarin gebruik wordt gemaakt van vloeistoffen en corticoïde crèmes. In een publicatie van Salama et al. wordt de CRS bij patiënten met een behandeling met tebentafusp bekeken. Hierin wordt aangegeven dat 2 patiënten tocilizumab ontvingen. Gezien de patiënten worden opgenomen in het ziekenhuis tijdens de

eerste doseringen en de studies aangeven dat bijwerkingen vooral rondom de eerste toedieningen zich voordoen, lijkt de impact op de ICER gering.

Voor elke intraveneuze toediening worden kosten gerekend. De kosten bedragen €171. Deze kosten zijn gebaseerd op de kostenhandleiding.

Een samenvatting van de totale kosten rondom de behandeling van tebentafusp zijn in Tabel 17 weergegeven.

**Tabel 17: Samenvatting behandelkosten tebentafusp**

	Toediening 1	Toediening 2 en 3	Toedieningen na oplaaddosis (≥4)
Geneesmiddel	€ 12.431	€ 12.431	€ 12.431
Toediening	€171	€171	€171
Humaan albumine	€75	€75	€75
Ziekenhuisopname	€644	€644	-
HLA-A*02:01 test	€416 (correctie negatieve testen)*	-	-
<b>Totale kosten</b>	<b>€ 13.766</b>	<b>€ 13.350</b>	<b>€ 12.820</b>

\*Wanneer het meest recente passanttariet LUMC 2023 wordt toegepast stijgen deze kosten naar €463. Dit is niet meegenomen in het model. Echter zorgt dit voor een minimale stijging van de ICER (+0,01%).

Het valt op dat in het model voor de geneesmiddelkosten wordt gerekend met een therapietrouw van 92%. Dit is gebaseerd op een aanname. Het is voor het Zorginstituut niet duidelijk waar dit vandaan komt en verzoekt hier te rekenen met 100% therapietrouw in de basecase. Een aanname van 92% kan worden getest in een scenarioanalyse. De registratiehouder geeft aan dat het percentage empirisch verkregen is en daarom niet gevarieerd wordt. De therapietrouw is door de registratiehouder voorgelegd aan een klinische expert tijdens een validatiesessie. De klinische expert gaf aan zich te herkennen in de therapietrouw, wat overeenkomt met ongeveer twee behandelingsonderbrekingen van beide twee weken per jaar. In de praktijk wordt dit teruggezien wanneer patiënten bijvoorbeeld de kans hebben op vakantie te gaan of als gevolg van bijwerkingen.<sup>[14]</sup>

### Kosten behandeling naar keuze van de arts

Er is geen standaardbehandeling aan te wijzen in Nederland voor patiënten met mUM die HLA positief zijn volgens klinische experts. De vergelijking wordt gemaakt met de controle arm van de IMCgp100-202 studie.

De vergelijkende behandeling bestond uit een behandeling naar keuze van de onderzoeker (pembrolizumab, ipilimumab of dacarbazine).<sup>[1]</sup> De kosten worden gepresenteerd in Tabel 18. Bij de toediening van de immuuntherapieën pembrolizumab en ipilimumab worden ook toedieningskosten gerekend van €171.<sup>[20]</sup> De registratiehouder heeft geen toedieningskosten gerekend voor dacarbazine.

**Tabel 18: Geneesmiddelenkosten behandeling naar keuze arts**

Geneesmiddel	Specificatie	Lijstprijs	Bron
Pembrolizumab	100 mg	€2.624,37	Z-index mei 2024
Ipilimumab	50 mg	3.268,49	
	200 mg	13.073,99	
Dacarbazine	200 mg	€16,50	
	500 mg	€52,25	
	1000 mg	€96,80	

### Kosten vervolgbehandeling

Na staking van de behandeling van tebentafusp kreeg een deel van de patiënten in Nathan et al. een vervolgbehandeling met temozolomide. Op basis van deze studie ontving 43% van de tebentafusp arm en 46% van de controle arm temozolomide. De registratiehouder heeft de behandelduur van deze vervolgbehandeling gevalideerd bij een Nederlandse klinische expert. De behandelduur werd ingeschat op 3 tot 6 maanden, in het model wordt 4,5 maand aangehouden. Het valt het Zorginstituut op dat temozolomide niet geregistreerd lijkt voor mUM patiënten. In het validatiedocument van de registratiehouder wordt niet ingegaan op de behandeling met temozolomide zelf. Het Zorginstituut vraagt de registratiehouder te onderbouwen of deze behandeling de Nederlandse klinische praktijk weerspiegelt. De registratiehouder heeft deze vraag voorgelegd aan een klinische expert in een validatiesessie. De klinisch expert gaf aan dat er geen standaardzorg is op dit punt voor deze patiënten. In sommige gevallen wordt temozolomide gegeven voor 3-6 maanden. Mogelijk kan het daarom een overschatting zijn. De behandelduur van 4,5 maand is wel een goede inschatting volgens de klinische expert. De registratiehouder geeft aan dat het wel op deze manier wordt meegenomen om dicht bij de studie data te blijven en het een beperkte impact heeft op de incrementele kosten omdat het op beide armen wordt toegepast.<sup>[14]</sup>

De aanbevolen dosering van temozolomide bedraagt 200 mg/m<sup>2</sup>, eenmaal per dag voor 5 dagen (gevolgd door een periode van 28 dagen zonder toediening). Er wordt in het model uitgegaan van een lichaamsoppervlak van 1,9.<sup>[7]</sup> Per toediening komt dit neer op 380mg. In Tabel 19 wordt een overzicht van de kosten van temozolomide gegeven. De kosten voor één cyclus (á 5 dagen met 28 dagen rust) komt neer op €622. Uitgaande van een behandelduur van 4,5 maanden bedragen de totale kosten €2.799. In het model worden de kosten gewogen en bedragen de kosten €1.197 (43%) voor tebentafusp en €1.286 (46%) voor een behandeling naar keuze van de arts.

Temozolomide betreft een orale toediening en hiervoor gelden geen toedieningskosten.

**Tabel 19: Kosten temozolomide (taxe mei 2024)**

Temozolomide	Prijs (5 st/verpakking)	Prijs per stuk
20 mg	€34,75	€6,95
100 mg	€163,70	€33
140 mg	€228,40	€45,68
180 mg	€294,58	€58,92
250 mg	€398,20	€79,64

Het Zorginstituut merkt op dat voor de tebentafusp arm de huidige vergelijkende behandeling (behandeling naar keuze van de arts) representatief is als vervolgbehandeling. Zeer waarschijnlijk zullen patiënten na behandeling met tebentafusp behandeld worden met deze behandelingen en zal de vergelijkende behandeling opschuiven naar een latere lijn. Het Zorginstituut had graag gezien dat dit het uitgangspunt was geweest in de basecase analyse. In een scenarioanalyse kon worden onderzocht wat de effecten zijn als op beide armen de vervolgbehandeling met temozolomide wordt toegepast.

### Kosten zorggebruik (per gezondheidstoestand)

In Tabel 20 worden de kosten van het zorggebruik per soort en frequentie in elke gezondheidstoestand weergegeven. Nederlandse klinische experts zijn geraadpleegd

om de frequentie van het zorggebruik in te schatten.<sup>[21]</sup> Het wordt aangenomen dat het zorggebruik tussen beide behandelarmen gelijk is, behalve voor de oncologieverpleegkundige die is gebaseerd op werkelijke toediening van de geneesmiddelen.

Er wordt voor de post-progressie gezondheidstoestand gebruik gemaakt van de studie van McKendrick et al.<sup>[22]</sup> In deze studie werd in 8 landen, waaronder Nederland, onderzocht wat het zorggebruik is bij behandeling van gemetastaseerd melanoom. Door middels van land specifieke Delphi panels wordt inzichtelijk dat patiënten in hun late progressie fase (na actieve behandeling tot en met enkele weken voor terminale zorg) 4 maanden aan palliatieve/een behandeling naar keuze van de arts ontvingen. Kosten in de post-progressie gezondheidstoestand worden als eenmalige kosten meegenomen in het model.

Het is tot slot niet aannemelijk dat de zorgkosten in de post-progressie gezondheidstoestand bijna gelijk zijn tussen de twee behandelarmen. Het Zorginstituut merkt op dat in het model slechts 4 maanden aan kosten voor patiënten in de post-progressie gezondheidstoestand worden meegenomen. Na deze cycli gaan de kosten van beide armen op 0 euro. In het model worden deze kosten derhalve als eenmalige (one-off) kosten meegenomen. Gezien patiënten op basis van deze behandeling vaak een korte periode in de progressievrije gezondheidstoestand bevinden, en snel doorgaan naar de post-progressie gezondheidstoestand lijkt het onwaarschijnlijk dat er slechts voor 4 maanden aan kosten voor deze (PD) gezondheidstoestand worden meegenomen. Dit vindt het Zorginstituut niet logisch en verzoekt de registratiehouder om dit aan te passen, waarbij deze kosten worden meegenomen voor de tijd dat een patiënt zich in de PD gezondheidstoestand bevindt. In een scenarioanalyse kan de registratiehouder de aanname testen waarbij de kosten voor de post-progressie gezondheidstoestand voor 4 maanden worden meegenomen. De registratiehouder heeft dit niet aangepast in het model en geeft aan dat in de studie van McKendrick et al maandelijkse gegevens over het gebruik van middelen zijn weergegeven en rapporteerde dat patiënten gemiddelde vier maanden na een klinische verslechtering terminale/palliatieve zorg ontvangen. Gezien de relatief korte levensverwachting voor patiënten met mUM die behandeld worden met de huidige zorgstandaard, is de registratiehouder ervan uitgegaan dat deze aanname geldt en zijn de kosten van vier maanden na optreden van klinische verslechtering als eenmalige kosten in het model toegepast.

Volgens feedback van klinici verslechteren patiënten in de laatste 3-6 maanden tot het niveau waarop ondersteuning nodig is. Voorafgaand aan deze periode omvat het model kosten voor tweedelijnsbehandeling (temozolomide), zoals waargenomen in de klinische studie. Daarom werd de gemiddelde duur van 4 maanden post-progressiekosten ook aangehouden in de tebentafusp-arm.

Het Zorginstituut geeft aan dat de redentatie en validatie berust op het einde van het leven van het patiënt. Dit wordt in het model geïnformeerd door het moment dat een patiënt progressie ervaart. Eerder werd aangegeven dat dit geen goede proxy is voor verslechtering voor deze groep patiënten. Om deze reden kan het Zorginstituut zich niet vinden in de manier waarop het zorggebruik is meegenomen in het model. De impact op de uitkomst van de analyse is voor het Zorginstituut onbekend. Het kritiekpunt blijft derhalve bestaan.

**Tabel 20: Kosten zorggebruik**

Kosten categorie	Zorggebruik per maand			Kosten	Bron
	Progressie vrij	Bij progressie	Post-progressie		
<b>Medische consulten</b>					

Oncologie verpleegkundige – Tebentafusp	4	0	0	€ 120,00	Kostenhandleiding*
Oncologie verpleegkundige – behandeling keuze arts	1,33			120,00	
Oncologieconsult	1,33	0	0	€ 120,00	
Psychologie consult	0,50	0	0,50	€ 121,00	
<b>Ziekenhuisopname</b>					
Algemene/oncologie opname	0,13	0,50	0,80	€ 644,00	McKendrick et al (2016)
Spoedeisende hulp	0,03	0	0,20	€ 258,00	
Poliklinisch ziekenhuisbezoek	0,80	0	0,20	€ 120,00	
<b>Onderzoeken</b>					
CT scan hele lichaam	0,08	0	0	€ 188,00	Kostenhandleiding*
Complete bloedtelling	1,33	0	0	€ 2,09	LUMC passantenlijst
Compleet metabool panel	1,33	0	0	€ 54,76	LUMC Passantenprijslijst: ASAT, ALAT, creatinine, lipase, amylase, electrolytes, TSH, T4, T3, cortisol
Totale kosten per cycle	€244,71 (tebentafusp) €164,61 (behandeling naar keuze van de arts)	€322,00 (one-off)	€2.605,20 (4 maanden)		

#### Kosten levenseinde

Kosten rondom het levenseinde van een patiënten worden als eenmalige kosten meegenomen in het model. Op basis van het DBC product in 2021 wordt €5.860 gerekend als een patiënt komt te overlijden. Deze kosten omvatten de ziekenhuisopnames in verband met palliatieve.<sup>[23]</sup> De kosten rondom levenseinde uit de gebruikte bron is ook beschikbaar voor het jaar 2022. Gelieve het bedrag van het meest recente jaartal meenemen in plaats van indexatie. De registratiehouder heeft op dit moment deze kosten aangepast in het model naar €615, dit moet echter €6.150 zijn. Dit heeft een minimale impact op de ICER (+0,01%).

#### Kosten bijwerkingen

In het model worden bijwerkingen geïnccludeerd met een graad 3 of hoger gezien in meer dan 3% van een van de behandelarmen. Hiervoor is Nathan et al. (tebentafusp) gebruikt. In Tabel 21 wordt een overzicht gegeven van de kosten. Het

valt op dat een heel aantal bijwerkingen geen kosten betreffen, echter een onderbouwing en bron ontbreekt bij deze aannames. Graag verzoekt het Zorginstituut dat er een onderbouwing en bronnen bij deze aannames worden toegevoegd. Het valt op dat in het model alleen de *inpatient* kosten worden meegenomen en niet de *outpatient* kosten. Dit is voor het Zorginstituut onduidelijk en niet terug te vinden in het dossier. Dit moet door de registratiehouder worden toegelicht en de bijbehorende tabel 24 hierop moet hierop worden aangepast. De registratiehouder heeft dit niet verduidelijkt, daarnaast worden in het model geen kosten gerekend voor bijwerkingen in de tebentafusp arm. Dit lijkt niet te kloppen en moet €23 euro zijn. Dit resulteert in een zeer kleine stijging van de ICER. Echter blijft de splitsing tussen inpatient en outpatient onduidelijk en is het niet te achterhalen waarop de percentages inpatient behandeling zijn bepaald.

**Tabel 21: Kosten bijwerkingen**

Bijwerkingen	Tebentafusp (%)	behandeling naar keuze arts (%)	kosten	Toelichting
Rash	9,4%	0,0%	€0	Lokale crèmes, kosten verwaarloosbaar
Rash maculo-papular	8,6%	0,0%	€0	Lokale crèmes, kosten verwaarloosbaar
Pruritus	4,5%	0,0%	€0	Antihistaminica, kosten verwaarloosbaar
AST increased	5,3%	0,9%	€0	Geen behandeling nodig
Lipase increased	4,1%	5,4%	€0	Geen behandeling nodig
ALT increased	3,3%	1,8%	€0	Geen behandeling nodig
Hypertension	8,6%	2,7%	€0	Eventueel anti hypertensiva, kosten verwaarloosbaar
Hypotension (100% inpatient)	3,3%	0,0%	€644	I.V. vloeistof + opnamedag
Fatigue	5,3%	0,9%	€0	Geen behandeling nodig
Pyrexia (100% inpatient)	3,7%	0,9%	€0	Eventueel paracetamol, prednisolon, kosten verwaarloosbaar
Hyperfosfatemie	4,1%	0,9%	€0	Geen behandeling nodig
Hyperbilirubinemie	3,3%	4,5%	€0	Geen behandeling nodig
Liver toxicity/liver-related events (30% inpatient)	0,0%	0,0%	€193	Opnamedag*
Hepatitis (30% inpatient)	0,0%	0,0%	€193	Opnamedag*
Pulmonary embolism (100% inpatient)	0,0%	3,6%	€644	I.V. vloeistof + opnamedag
Colitus (any grade) (100% inpatient)	0,0%	2,7%	€120	
Diarrhoea (100% inpatient)	1,2%	2,7%	€120	Speciaal consult, loperamide en prednisolon
Guillain-Barré syndrome	0,0%	0,0%	€0	Geen behandeling nodig
Hyperthyroidism	0,4%	11,7%	€0	Geen behandeling nodig
Thyroiditis	0,0%	0,0%	€0	Geen behandeling nodig

\*Deze kosten worden in het model gewogen naar %inpatient en %outpatient, Alleen de inpatient kosten worden meegenomen.



Patiënten moet gedurende de oplaaddosering van tebentafusp in het ziekenhuis verblijven. De registratiehouder neemt daarom aan dat de kosten rondom cytokine release syndroom hier al van toepassing zijn. Echter zijn dit alleen de kosten rondom een opnamedag in het ziekenhuis maar de behandeling met (pre) medicatie gedurende een CRS is hierin niet meegenomen. Graag ziet het Zorginstituut dit nog toegevoegd worden aan ofwel de kosten rondom de oplaaddosering ofwel de kosten bijwerkingen voor het deel patiënten die deze bijwerkingen ervaren. De registratiehouder heeft deze kosten niet meegenomen, onder de geneesmiddelkosten van tebentafusp is dit eerder aan de orde gekomen. Gezien 1% van de patiënten een CRS van graad 3 of hoger heeft ondervonden zijn deze kosten niet meegenomen. Eventueel had de registratiehouder dit in een scenarioanalyse kunnen presenteren. Daarnaast geeft de klinische expert tijdens een validatiesessie met de registratiehouder aan dat een CRS door tebentafusp anders is in vergelijking met een CAR-T behandeling. Een CAR-T behandeling is vaak toxischer dan tebentafusp en dat wordt teruggezien in de CRS. Om deze reden is de CRS bij tebentafusp niet vergelijkbaar met die van een CAR-T behandeling.<sup>[14]</sup>

### **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.

#### Kosten mantelzorg

Voor de mantelzorgkosten wordt onderscheid gemaakt in de gezondheidstoestand waar een patiënt zich in bevindt. Voor de progressievrij gezondheidstoestand wordt gerekend met 12 uur mantelzorg per maand (ofwel 3 uur per week). De registratiehouder geeft aan dat dit gebaseerd is op expert opinie. Dit geldt voor beide behandelarmen en worden in de progressievrije gezondheidstoestand per cyclus toegepast in het model.

In de post-progressie gezondheidstoestand wordt eveneens 12 uur per maand aangehouden en zijn berekend voor vier maanden, dit komt neer op 48 uur in vier maanden. Dit is gebaseerd op de studie van McKendrick et al.<sup>[22]</sup> De kosten in deze gezondheidstoestand worden eenmalig toegepast in het model.

Het aantal uur mantelzorg is vermenigvuldigd met de mantelzorgkosten uit de kostenhandleiding, dit is €18,80 per uur.<sup>[19]</sup> Dit getal lijkt niet verdisconteerd, de registratiehouder doet dit in het model bij de totale kosten per categorie. De kosten in het model lijken niet consistent met wat er is gerapporteerd in tabel 38. Dit zorgt voor een minimale stijging van de ICER (+0,02%).

Uit de bijgevoegde bron, waarin om input van de Nederlandse klinische expert wordt gevraagd, zijn het aantal mantelzorguren (12 uur per maand) niet te herleiden. Graag ziet het Zorginstituut een toelichting hoe deze getallen tot stand zijn gekomen. De geschatte uren lijken gezien de ernst en behandel frequentie aan de lage kant. Dit is niet verduidelijkt.

#### Reiskosten

De reiskosten zijn berekend op basis van de frequentie van bezoeken gedurende de progressievrije en post-progressie gezondheidstoestand vermenigvuldigd met de reiskosten uit de kostenhandleiding. In het model wordt alleen uitgegaan van bezoek per auto. De afstand is geschat door een Nederlandse klinische expert. Gezien tebentafusp wekelijks toegediend moet worden in het LUMC wordt een gemiddelde reisafstand van 150 km enkele reis aangehouden.

Behandeling naar keuze van de arts is niet gebonden aan een ziekenhuis. Daarom wordt voor deze behandelarm uitgegaan van een gemiddelde reisafstand van 20 km enkele reis. Dit is gebaseerd op een Nederlandse klinische expert. De reiskosten zullen waarschijnlijk geen dusdanige invloed op de uitkomst hebben.

De kosten per km worden vermenigvuldigd met €0,26 en de parkeerkosten bedragen €3,92, gebaseerd op de kostenhandleiding.<sup>[19]</sup> De kosten worden per cyclus toegepast. De reiskosten van tebentafusp per keer bedragen €81,92 ( $150\text{km} * 2 * 0,26 + 3,92$ ) en voor behandeling naar keuze van de arts €14,32 ( $20\text{km} * 2 * 0,26 * 3,92$ ). Per cyclus van een week zijn de kosten voor tebentafusp gelijk en voor de behandeling naar keuze van de arts €4,76 (1,3 toediening per maand \* €14,32 / 4 weken).

### **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.

#### Productiviteitsverliezen

De gemiddelde leeftijd van de patiëntenpopulatie op baseline (62 jaar) is lager dan de Nederlandse pensioenleeftijd (67 jaar), waardoor kosten voor productiviteitsverliezen meegenomen worden in het model.

Het totaal aantal ingevulde vacatures in 2021 was 1.244.000, en het gemiddelde aantal openstaande vacatures was 313.400, gebaseerd op data van het CBS. Om de frictieperiode te berekenen wordt de gemiddelde duur voor invulling van een vacature + 28 dagen gerekend die nodig zijn om een vacature op te starten. De berekening:  $365 / (1.244.000/313.400) + 28$  resulteert in een geschatte frictieperiode van 120 dagen (17,14 weken).

Het valt het Zorginstituut op dat 2021 als uitgangspunt is genomen. Op dit moment zijn ook de volledige gegevens op CBS beschikbaar van het jaar 2022.<sup>[24]</sup> Met deze getallen ziet de frictieperiode er als volgt uit:  $365 / (1.507.000/444.400) + 28 = 136$  dagen (19,32 weken). Het Zorginstituut vindt het belangrijk dat de frictieperiode wordt aangepast naar de meest recente data van 2022. De registratiehouder is uitgegaan van een 5-jaars gemiddelde om de frictieperiode te bepalen. Op deze manier wordt rekening gehouden met fluctuaties in de arbeidsmarkt. Het is echter de vraag of dit representatief is. De frictieperiode van de periode 2018-2022 bedraagt 115 dagen (16,4 weken). Echter als er van een range uit wordt gegaan moet hierin ook het laatste volledige jaar (2023) meenemen in de 5-jarige periode (periode 2019-2023).

De kosten van het productiviteitsverlies zijn bepaald door het salaris dat een werknemer zou krijgen als hij in deze periode voltijds zou werken, te vermenigvuldigen met het percentage van voltijds werk en het percentage patiënten dat bij aanvang werkzaam is. Het uurloon van een werknemer in Nederland is €39,88, en er werd aangenomen dat 30% van de patiënten in het begin werkzaam waren voor 50% voltijds.<sup>[21]</sup> De kosten voor productiviteitsverlies bedragen hiermee €3.924,19 ( $39,88 * 40 * 16,4 * 0,3 * 0,5$ ) en worden eenmalig toegepast bij patiënten met ziekteprogressie. Wanneer wordt uitgegaan van een voltijd werkzaamheid 40 uur in plaats van 20 (40 uur \* 50%) bedragen de frictiekosten €7.848,38. Dit zorgt voor een minimale daling van de ICER (0,01%).

#### Indirecte medische kosten

In een scenarioanalyse zijn de indirecte medische kosten door gewonnen levensjaren opgenomen in het model. Hiervoor is gebruik gemaakt van de Practical

Application to Include Disease costs (PAID) tool.<sup>[25]</sup> De kostencategorie “other cancer” is uitgeschakeld.

#### Discussie kosten

- Het valt op dat voor enkele kostencategorieën de nieuwe versie van de kostenhandleiding is toegepast. Echter zijn enkele zaken nog gebaseerd op de oude richtlijn economische evaluaties in de gezondheidszorg, zoals de discontering percentages. Het is niet de bedoeling dat deze oude en nieuwe versies door elkaar heen lopen. Daarnaast is de kostenhandleiding een verdiepingmodule van de richtlijn, en moeten op een eenduidige manier worden toegepast. Er dient op dit moment, voorafgaand aan het verplicht gebruiken van deze documenten, een keuze gemaakt te worden.
- Het Zorginstituut merkt op dat voor de tebentafusp arm de huidige vergelijkende behandeling (behandeling naar keuze van de arts) representatief is en zeer waarschijnlijk de vervolgbehandeling is voor patiënten behandeld met tebentafusp. Het Zorginstituut had graag gezien dat dit het uitgangspunt was geweest in de basecase analyse. In een scenarioanalyse kon worden onderzocht wat de effecten zijn als op beide armen de vervolgbehandeling met temozolomide wordt toegepast.
- Het is niet aannemelijk dat de zorgkosten in de post-progressie gezondheidstoestand bijna gelijk zijn tussen de twee behandelarmen. Het Zorginstituut merkt op dat in het model slechts 4 maanden aan kosten voor patiënten in de post-progressie gezondheidstoestand worden meegenomen. Na deze cycli gaan de kosten van beide armen op 0 euro. In het model worden deze kosten derhalve als eenmalige (one-off) kosten meegenomen. Gezien patiënten op basis van deze behandeling vaak een korte periode in de progressievrije gezondheidstoestand bevinden, en snel doorgaan naar de post-progressie gezondheidstoestand lijkt het onwaarschijnlijk dat er slechts voor 4 maanden aan kosten voor deze (PD) gezondheidstoestand worden meegenomen. Dit vindt het Zorginstituut niet logisch en verzoekt de registratiehouder om dit aan te passen, waarbij deze kosten worden meegenomen voor de tijd dat een patiënt zich in de PD gezondheidstoestand bevindt. In een scenarioanalyse kan de registratiehouder de aanname testen waarbij de kosten voor de post-progressie gezondheidstoestand voor 4 maanden worden meegenomen. Het Zorginstituut geeft aan dat de redentatie en validatie van de registratiehouder (zie kopje kosten zorggebruik) zich berust op het einde van het leven van het patiënt. Dit wordt in het model geïnformeerd door het moment dat een patiënt progressie ervaart. Eerder werd aangegeven dat dit geen goede proxy is voor verslechtering voor deze groep patiënten. Om deze reden kan het Zorginstituut zich niet vinden in de manier waarop het zorggebruik is meegenomen in het model. Het kritiekpunt blijft derhalve bestaan.
- Het valt op dat een heel aantal bijwerkingen geen kosten betreffen, echter een bron ontbreekt. Graag verzoekt het Zorginstituut dat er bronnen bij deze aannames worden toegevoegd. Dit is niet toegevoegd.
- Het valt op dat in het model alleen de inpatient kosten worden meegenomen en niet de outpatient kosten. Dit is voor het Zorginstituut onduidelijk en niet terug te vinden in het dossier. Dit moet door de registratiehouder worden toegelicht en de bijbehorende tabel 24 hierop moet hierop worden aangepast. Dit is niet toegevoegd.
- Uit de bijgevoegde bron, waarin om input van de Nederlandse klinische expert wordt gevraagd, zijn het aantal mantelzorguren (12 uur per maand) niet te herleiden. Graag ziet het Zorginstituut een toelichting hoe deze getallen tot stand zijn gekomen. De geschatte uren lijken gezien de ernst en behandelingsfrequentie aan de lage kant. Dit is niet toegevoegd.

- Voor de frictiekosten is de registratiehouder is uitgegaan van een 5-jaars gemiddelde om de frictieperiode te bepalen. Op deze manier wordt rekening gehouden met fluctuaties in de arbeidsmarkt. Het is echter de vraag of dit representatief is. De frictieperiode van de periode 2018-2022 bedraagt 115 dagen (16,4 weken). Echter als er van een range uit wordt gegaan moet hierin ook het laatste volledige jaar (2023) meenemen in de 5-jarige periode (periode 2019-2023).

Conclusie kosten: Het Zorginstituut heeft nog een enkele openstaande discussiepunten.

### 2.3.4

#### Modelaannames

In Tabel 22 worden de aannames weergegeven zoals gerapporteerd door de registratiehouder, ook staat er aangegeven of deze aannames zijn onderzocht in scenarioanalyses.

**Tabel 22: Overzicht van gedane aannames**

	Input	Aanname (inclusief bron)	bron
1	tijdhorizon	Er wordt in het model uitgegaan van een levenslange tijdshorizon (38 jaar)	De richtlijn voor economische evaluaties adviseert om de tijdsduur te optimaliseren om alle relevante kosten en effecten te vangen
2	patiëntenpopulatie	De patiëntenpopulatie in de fase 3 IMCgp100-202 studie zijn representatief voor de beoogde Nederlandse patiëntenpopulatie	Nederlandse klinische expert opinie bevestigt dat de studiepopulatie van IMCgp100-202 representatief is voor de Nederlandse patiënten die voor tebentafusp in aanmerking komen. Dit wordt ook onderbouwd door NKR data, literatuur en het CieBOM advies.
3	Vergelijkende behandeling	De vergelijkende behandeling bestaat uit de vergelijkende behandeling in IMCgp100-202 studie en ipilimumab + nivolumab is meegenomen.	De EPAR geeft aan dat de huidige behandeling voor mUM bestaat uit ipilimumab + nivolumab. Dit wordt ook bevestigd door de Nederlandse klinische expert . Op verzoek van het Zorginstituut is de vergelijking met de vergelijkende behandeling in de fase 3 studie toegevoegd. Over het algemeen is er geen vergelijkende behandeling, dit wordt aangegeven door de klinische expert. Onlangs gepubliceerd CieBOM advies geeft aan dat de vergelijkende arm van de IMCgp100-202 studie representatief is voor deze patiënten bij gebrek aan standaardbehandelingen.  <i>[tijdens de consultatie van het farmacotherapeutisch rapport is</i>

			<i>gebleven dat dit niet de juiste vergelijkende behandeling is. Om deze reden wordt behandeling naar keuze van de arts aangehouden als vergelijkende behandeling voor deze patiënten]</i>
4	Model	Een partitioned survival model wordt gebruikt met 3 gezondheidstoestanden: progressievrij, post-progressie en overleden	Voor oncologische evaluaties met immunotherapie wordt veelal gebruik gemaakt van PSM, waarbij aanwezigheid in de gezondheidstoestanden is gebaseerd op parametrische berekeningen.
5	Lange termijn transitiekansen	Voor tebentafusp is een KM + parametrische benadering gebruikt, waarbij voor de eerste 26 maanden studie data zijn gebruikt, gevolgd door de best passende parametrische functie.  Voor de vergelijkende arm (behandeling naar keuze van de arts) is de best passende parametrische functie gebruikt.	Transitiekansen voor tebentafusp sluiten het best aan bij de geobserveerde studie data met een verandering in hazard functie over tijd. De (inter)nationale klinische experts ondersteunen deze aanpak voor lange termijn overleving voor tebentafusp.  Voor behandeling naar keuze van de arts werd geen verschil in hazard functie over de tijd gevonden. Hierom wordt een parametrische functie voor extrapolatie toegepast.
6	cycluslengte	1 week	Op basis behandel frequentie tebentafusp
7	Half cyclus correctie	toegepast	Corrigeert voor onder- of overschatting van transitiekansen aan begin of einde cyclus
8	Vervolgbehandeling	Bestaat uit temozolomide voor 4,5 maand	In afwezigheid van standaard tweedelijnsbehandeling voor mUM is op basis van 202 studie gekozen voor orale behandeling met temozolomide. Dit is uitgevraagd bij de Nederlandse klinische expert
9	Kosten voor bijwerkingen	Op basis klinische expert opinie	De Nederlandse klinische expert is tijdens validatie gevraagd om input aan te leveren over de behandeling van bijwerkingen.  <i>[het Zorginstituut ziet deze vragen en antwoorden niet terug in de bijgevoegde validatiedocumenten. Een vraag hierover is gesteld bij de desbetreffende paragraaf]</i>

10	utiliteitswaarden	Op basis tijd tot overlijden	Internationale klinische experts gaven aan dat een utiliteitsdaling in het laatste levensjaar beter aan kan sluiten bij de praktijk dan op basis van ziektestatus. In een scenarioanalyse worden utiliteiten op basis van ziektestatus getoetst
11	Disutiliteiten	Alleen meenemen in een scenarioanalyse	Disutiliteiten voor bijwerkingen zijn niet toegepast in de basecase omdat deze in de EQ-5D waarden van de 202 studie zijn verwerkt. In een scenarioanalyse wordt de impact van het toevoegen van disutiliteiten getoetst.

## 2.4 Validatie

### 2.4.1 Validatie van het conceptuele model

De registratiehouder geeft aan dat het model is ontwikkeld met input van internationale klinische en gezondheidseconomische experts. Er wordt aangegeven dat oncologische evaluaties (met immunotherapie) veelal gebruik maken van een parametrische overleving model. De aanwezigheid van de patiënten in de gezondheidstoestanden is gebaseerd op parametrische berekeningen. Op deze manier is het huidige model ook ingestoken.

### 2.4.2 Validatie van de input data

Bij de ontwikkeling van het model heeft de registratiehouder gebruik gemaakt van internationale expert opinie. Voor de vertaalslag naar de Nederlandse situatie is klinische expert opinie verkregen van het expertise centrum voor behandeling van gemetastaseerd uveamelanoom.<sup>[5, 21, 26]</sup> Het Zorginstituut vindt de bijgevoegde validatie documenten erg summier in de beantwoording. Daarnaast zijn niet de meest recente effectiviteitsdata van tebentafusp gebruikt (zoals eerder aan de orde is gekomen in het rapport).

### 2.4.3 Technische validatie

Een gezondheidseconomisch modelleur, niet berokken bij de modelontwikkeling van tebentafusp, heeft de interne validiteit van het model getoetst. De werkbladen en formules zijn onderzocht. Daarnaast zijn er verificatiecontroles uitgevoerd op consistentie van de uitkomsten. Tot slot werd getoetst of alle functionaliteit van het model werken zoals de DSA, PSA en standaardinstellingen. De validatie op basis van PHMR en AdViSHE tool zijn bijgevoegd aan het dossier.

### 2.4.4 Output validatie

De extrapolatie functies voor tebentafusp en vergelijkende behandeling zijn voorgelegd aan de hoofdonderzoeker van Nathan et al. In eerste instantie op basis van de data cutoff van oktober 2020. Door de beschikbaarheid van langere termijn data van tebentafusp, steeg het vertrouwen in gebruik van een flexibel model op basis van KM + parametrisch model voor tebentafusp (op basis van de publicatie van Palmer et al.).<sup>[9]</sup> De geraadpleegde Nederlandse klinische expert kon zich vinden in de extrapolaties en uitkomsten. Het Zorginstituut vindt dat deze validatie, net als de input data, erg summier is. Daarnaast lijkt het document met validatie op basis van de hoofdonderzoeker te missen, deze moet toegevoegd worden aan het

dossier.

#### Discussie validatie

Het Zorginstituut vindt de bijgevoegde validatie documenten (input en output) erg summier in de beantwoording. Het Zorginstituut wil dat de extrapolaties opnieuw klinisch worden gevalideerd. De registratiehouder heeft enkele punten nogmaals gevalideerd met de Nederlandse klinische expert.

Het validatiedocument van de hoofdonderzoek lijkt te missen (zie output validatie). Dit document lijkt nog steeds te ontbreken. Daarnaast zijn niet de meest recente effectiviteitsdata van tebentafusp gebruikt (zoals eerder aan de orde is gekomen in het rapport). Op dit moment is de meest recente effectiviteitsdata niet het uitgangspunt van de basecase.

## **2.5 Gevoeligheids- 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.

### *2.5.1 Deterministische gevoeligheidsanalyses (DSA)*

De deterministische gevoeligheidsanalyses zijn uitgevoerd door het één voor één systematisch variëren van de parameters. Model parameters zijn gevarieerd naar de waarden zoals weergegeven in bijlage 2. Indien beschikbaar zijn de parameters gevarieerd op basis van het 95% betrouwbaarheidsinterval of +/- 1,96 SE, afhankelijk van de rapportage in de bron. Indien het betrouwbaarheidsinterval niet beschikbaar was werd  $\pm 20\%$  van de gemiddelde waarde gekozen als de standaardfout, wat voor veruit de meeste parameters het geval was. In bijlage 2 worden de geïnccludeerde variabelen en parameterwaarden van zowel de DSA als de PSA weergegeven.

### *2.5.2 Probabilistische gevoeligheidsanalyses (PSA)*

De registratiehouder geeft aan dat alle parameters waarover onzekerheid bestaat zijn opgenomen in de PSA. Wanneer beschikbaar werden de gemiddelde waarde en standaardfout van elke parameter gebruikt om de relevante kansverdeling te bepalen. Als deze niet beschikbaar zijn wordt een variatie van 20% in de puntschatter van de parameter aangehouden.

De parameters en de daarbij gebruikte distributies zijn te vinden in bijlage 2. Voor de PSA heeft de registratiehouder 5.000 simulaties gerund.

In de gerapporteerde tabel met variabelen die zijn meegenomen in de DSA/PSA komen niet overeen met het model. Zo lijkt in de tabel de survival modellen van de controle arm te missen. In het model worden deze wel meegenomen in de PSA. Idealiter moeten deze aan elkaar gelijk zijn.

Daarnaast valt het op dat bij de utiliteitswaarden een betrouwbaarheidsinterval van 10% wordt toegepast. Dit moet worden aangepast naar 20% als geen verdeling beschikbaar is.

### *2.5.3 Scenarioanalyses*

In de tabel met de aannames (paragraaf 2.3.4) staan al verschillende scenarioanalyses genoemd. De registratiehouder heeft ook nog de volgende analyses uitgevoerd (Tabel 23).

**Tabel 23: Uitgevoerde scenarioanalyses door registratiehouder**

	Scenario
--	----------

1	Tijdshorizon 20 jaar
2	OS extrapolatie tebentafusp (ATC methode)
3	OS extrapolatie start parametrische extrapolatie tebentafusp na 24 maanden
4	OS extrapolatie start parametrische extrapolatie tebentafusp na 25 maanden
5	OS extrapolatie tebentafusp KM + log logistische functie
6	OS extrapolatie tebentafusp KM + Gompertz functie
7	OS extrapolatie tebentafusp KM + generalized gamma functie
8	OS extrapolatie tebentafusp volledig parametrisch (o.b.v. standaard PSM)
9	OS extrapolatie ipilimumab + nivolumab weibull functie
10	OS extrapolatie ipilimumab + nivolumab Gamma functie
11	PFS extrapolatie tebentafusp en ipilimumab + nivolumab – lognormale functie
12	PFS extrapolatie tebentafusp en ipilimumab + nivolumab – log logistische functie
13	Disutiliteiten AE geïncludeerd
14	Utiliteiten op basis behandelstatus
15	Indirecte medische kosten geïncludeerd
16	Gezondheidszorg perspectief
17	Prijsverlaging tebentafusp 25%

Het Zorginstituut heeft verzocht om de volgende scenarioanalyses aan het dossier toe te voegen:

- Extrapolaties - op dit moment is het onduidelijk waarom de generalised gamma distributie voor de OS extrapolatie in vergelijkende arm niet wordt overwogen in de basecase dan wel een scenarioanalyse. Het Zorginstituut verzoekt om ten minste een scenarioanalyse hiervan toe te voegen aan het dossier. Dit is net als de Gompertz verdeling niet toegelicht door de registratiehouder.
- Extrapolaties - de log-logistische distributie niet toegepast door de validatie met Rantala et al. Wanneer er wordt gekeken naar de statistische fit op basis van de AIC/BIC geeft deze distributie de beste fit. Om deze reden wil het Zorginstituut ook een scenarioanalyse zien waarin de log-logistische verdeling wordt toegepast. De registratiehouder geeft aan dat de overlevingskansen aan de hand van een log- loglogistische verdeling onrealistisch zijn en dit om deze reden niet wordt meegenomen in een scenarioanalyse.
- Kosten - Het is niet aannemelijk dat de zorgkosten in de post-progressie gezondheidstoestand bijna gelijk zijn tussen de twee behandelarmen. Het Zorginstituut merkt op dat in het model slechts 4 maanden aan kosten voor patiënten in de post-progressie gezondheidstoestand worden meegenomen. Na



deze cycli gaan de kosten van beide armen op 0 euro. In het model worden deze kosten derhalve als eenmalige (one-off) kosten meegenomen. Gezien patiënten op basis van deze behandeling vaak een korte periode in de progressievrije gezondheidstoestand bevinden, en snel doorgaan naar de post-progressie gezondheidstoestand lijkt het onwaarschijnlijk dat er slechts voor 4 maanden aan kosten voor deze (PD) gezondheidstoestand worden meegenomen. Dit vindt het Zorginstituut niet logisch en verzoekt de registratiehouder om dit aan te passen, waarbij deze kosten worden meegenomen voor de tijd dat een patiënt zich in de PD gezondheidstoestand bevindt. In een scenarioanalyse kan de registratiehouder de aanname testen waarbij de kosten voor de post-progressie gezondheidstoestand voor 4 maanden worden meegenomen. Dit is niet toegepast door de registratiehouder. Doseringen – het Zorginstituut is ook benieuwd wat het effect is van de toepassing van passende doseringen op basis van het behandelingschema. Op dit moment valt het op dat de dosering van tebentafusp niet is afgestemd op het behandelingschema. In het kader van passende zorg en om verspilling tegen te gaan is het wenselijk dat er meerdere doseringen op de markt komen. Dit is niet toegepast door de registratiehouder.

#### 2.5.4 *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 tebentafusp. Een verkeerd besluit kan betekenen dat er QALYs verloren gaan, extra kosten worden gemaakt, of beide. De consequentie 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 QALYs en/of extra kosten, beide in geld uitgedrukt.

##### Discussie gevoeligheidsanalyses:

- Het Zorginstituut mist op dit moment enkele scenarioanalyses. De scenario's zijn genoemd in paragraaf 2.5.3.

Conclusie gevoeligheidsanalyses: Het Zorginstituut heeft nog een aantal openstaande discussiepunten met betrekking tot de scenarioanalyses.

## 3 Resultaten kosteneffectiviteitsanalyse

### 3.1 Ziektebelasting

Met behulp van de proportional shortfall methode is een berekening gemaakt van de ziektebelasting (Tabel 24) voor de huidige patiëntgroep. Omdat de ziektebelasting tussen de 0,71 en 1,0 ligt, acht het Zorginstituut een referentiewaarde van €80.000 per gewonnen QALY relevant bij deze aandoening.

De registratiehouder heeft gebruikgemaakt van de iMTA Disease Burden Calculator (iDBC). De volgende variabelen zijn ingevoerd om de ziektebelasting te bepalen:

- Gemiddelde leeftijd van de IMCgp100-202 studie: 62 jaar
- Aandeel mannen in IMCgp100-202 studie: 49,7% (afgerond naar 50%)
- Gemiddelde QALY's met de aandoening zonder nieuwe behandeling: 1,34 (niet verdisconteerde QALY's van de vergelijkende behandeling)

**Tabel 24: Berekening ziektebelasting van humaan leukocytenantigeen (HLA)-A\*02:01-positieve volwassen patiënten met een niet-resectabel of gemetastaseerd uveamelanoom**

Resterende QALYs met standaard behandeling	1,34
QALYs zonder ziekte (gecorrigeerd voor leeftijd en geslacht)	18,85
Absoluut QALY verlies (fair innings)	17,46
<b>Proportional shortfall</b>	<b>0,93</b>

### 3.2 Incrementele en totale effecten

Behandeling met tebentafusp resulteert in een winst in gewonnen levensjaren en QALYs ten opzichte van behandeling naar keuze van de arts (zie Tabel 25).

Het valt op dat er weinig levensjaren en QALYs worden gewonnen in de progressievrije gezondheidstoestand. Deze waarden tussen beide behandelarmen liggen zeer dicht bij elkaar. De winst voor tebentafusp wordt met name behaald in de post-progressie gezondheidstoestand omdat patiënten langer leven. Daarnaast lijken de AE voor tebentafusp niet te worden meegenomen in de uiteindelijke resultaten voor beide behandelarmen.

**Tabel 25: Incrementele effecten van behandeling met tebentafusp versus behandeling naar keuze van de arts (met en zonder discontering)**

	<i>tebentafusp</i>	<i>Behandeling naar keuze van de arts</i>	<i>incrementeel</i>
Verdisconteerd (discontering 1,5%)			
Gewonnen levensjaren (LYG)	3,88	1,71	2,17
PFS	0,66	0,46	0,20

PD	3,22	1,25	1,97
QALYs	3,09	1,30	1,79
PFS	0,52	0,35	0,17
PD	2,57	0,95	1,62
AE	-0,02	-0,03	0,01
Niet verdisconteerd			
Gewonnen levensjaren (LYG)	4,33	1,75	2,58
PFS	0,67	0,46	0,21
PD	3,67	1,29	2,38
QALYs	3,44	1,34	2,10
PFS	0,53	0,35	0,18
PD	2,93	0,99	1,94
AE	-0,02	-0,03	0,01

### 3.3

#### Incrementele en totale kosten

De behandeling met tebentafusp resulteert in €395.859 extra kosten (verdisconteerd) volgens de registratiehouder. Zie Tabel 26. voor een overzicht van de totale en incrementele kosten. De kosten worden hoofdzakelijk gedreven door de geneesmiddelenkosten van tebentafusp.

**Tabel 26: Totale en incrementele kosten van toevoeging van inzet van tebentafusp versus behandeling naar keuze van de arts, discontering 4%**

	<i>tebentafusp</i>	<i>Behandeling naar keuze van de arts</i>	<i>incrementeel</i>
Kosten binnen gezondheidszorg	<b>€ 487.827</b>	<b>€ 94.838</b>	<b>€ 392.989</b>
Kosten geneesmiddel	€ 456.954	€ 80.393	€ 376.561
Toedieningskosten	€ 13.966	€ 2.065	€ 11.901
Kosten vervolgbehandeling	€ 1.160	€ 1.264	-€ 104
Zorgkosten in PFS gezondheidstoestand	€ 8.238	€ 3.857	€ 4.381
Zorgkosten in PD gezondheidstoestand	€ 2.851	€ 2.873	-€ 23
Zorgkosten levenseinde	€ 4.658	€ 4.355	€ 302

Kosten bijwerkingen	€ 0	€ 30	-€ 30
Maatschappelijke kosten	<b>€ 8.668</b>	<b>€ 5.799</b>	<b>€ 2.869</b>
Reiskosten	€ 2.537	€ 112	€ 2.425
Kosten mantelzorg	€ 3.822	€ 3.852	-€ 30
Productiviteitsverlies	€ 2.309	€ 1.835	€ 474
Totale kosten (niet verdisconteerd)	€513.383	€102.371	€411.012
<b>Totale kosten (verdisconteerd)</b>	<b>€496.495</b>	<b>€100.636</b>	<b>€395.859</b>

### 3.4 Incrementele kosteneffectiviteitsratio 's

De registratiehouder rapporteert de volgende incrementele kosteneffectiviteitsratio's (ICERs): € 182.661 per gewonnen levensjaar en € 220.939 per gewonnen QALY ten opzichte van behandeling naar keuze van de arts. (zie Tabel 27).

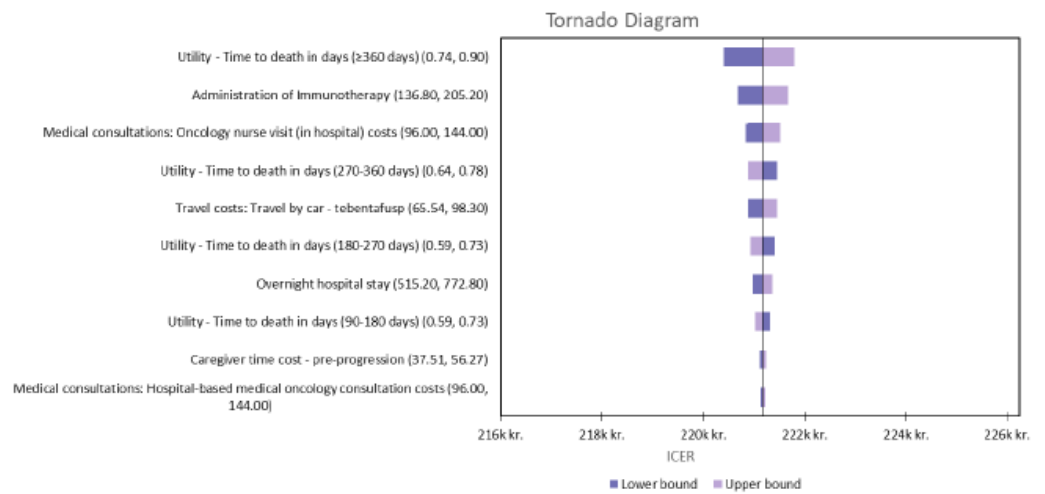
**Tabel 27: Incrementele kosteneffectiviteit van tebentafusp versus behandeling naar keuze van de arts**

Incrementele kosten per gewonnen levensjaar	€182.661 /gewonnen levensjaar
Incrementele kosten per gewonnen voor kwaliteit van leven gecorrigeerd levensjaar (QALY)	€ 220.939 /gewonnen QALY

### 3.5 Gevoeligheidsanalyses

#### 3.5.1 Deterministische gevoeligheidsanalyses

Figuur 10 geeft de resultaten van de deterministische gevoeligheidsanalyse weer zoals gerapporteerd door de registratiehouder. De utiliteit (tijd tot sterfte meer dan 360 dagen) en de toedieningskosten van immunotherapie hebben de grootste invloed op de ICER. Daarnaast hebben de kosten van een oncologie verpleegkundig bezoek en de utiliteit (tijd tot sterfte 270-360 dagen) ook relatief veel invloed.

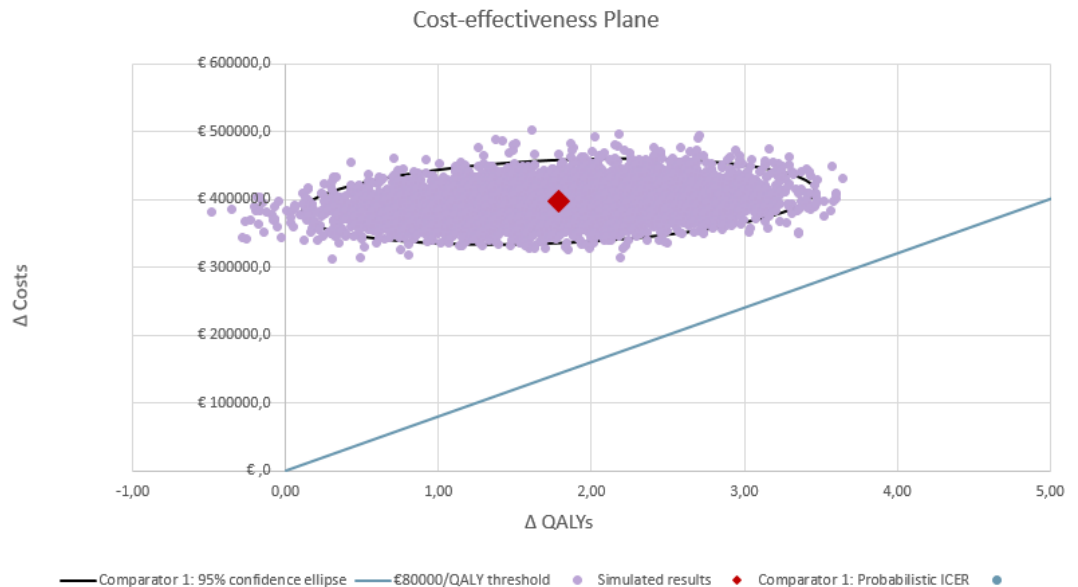


**Figuur 10: Tornado diagram van de deterministische gevoeligheidsanalyse, zoals gerapporteerd door de registratiehouder.**

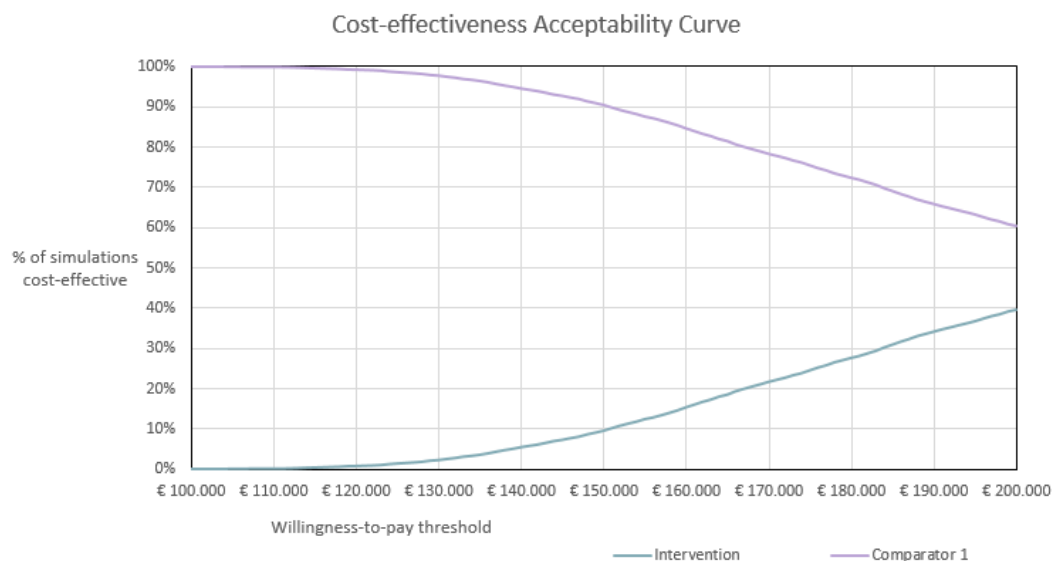
### 3.5.2

#### *Probabilistische gevoeligheidsanalyses (PSA)*

Figuur 11 en Figuur 12 geven de resultaten van de PSA ten opzichte van behandeling naar keuze van de arts weer. Bij een referentiewaarde van €80.000 per gewonnen QALY is de kans dat tebentafusp kosteneffectief is 0%. De ICER op basis van 5.000 simulaties is €222.557 per QALY.



**Figuur 11: Incrementele kosten en effecten van tebentafusp ten opzichte van *behandeling naar keuze van de arts*: PSA met 5.000 simulaties.**



**Figuur 12: “Cost effectiveness acceptability curve” (CEAC) van de vergelijking tussen tebentafusp en *behandeling naar keuze van de arts* (gebaseerd op PSA met 5.000 simulaties).**

### 3.5.3

#### *Scenarioanalyses*

In Tabel 28 staat een overzicht van de resultaten van de scenarioanalyses zoals gerapporteerd door de registratiehouder. Als aanvulling heeft het Zorginstituut enkele scenarioanalyses toegevoegd aan de tabel. Dit zijn scenarioanalyses om het effect van extrapolaties en het gebruikte model (piecewise versus standaard parametrische modellen) en de gebruikte data (DCO april 2022 versus DCO oktober 2023) inzichtelijk te maken. De basecase zoals gerapporteerd door de registratiehouder is als uitgangspunt gebruikt.

Van de scenarioanalyses gerapporteerd door de registratiehouder zorgt het verkorten van de tijdshorizon van 38 naar 20 jaar voor een toename van 18%, de ICER is in dit scenario €260.807 per QALY. Wanneer de OS van de tebentafusp arm wordt geëxtrapoleerd met KM+ loglogistische functie stijgt de ICER met 11%, naar €245.056 per QALY. Tot slot hebben de utiliteitswaarden op basis van behandelstatus ook relatief veel effect, de ICER stijgt daarmee met 8% naar €239.356 per QALY.

Op basis van de scenarioanalyses die het Zorginstituut heeft toegevoegd aan de tabel is op te maken dat het gebruik van een standaard parametrisch model zorgt voor een zeer grote stijging van de ICER. In het model is de DCO oktober 2023 (Hassel et al.) alleen beschikbaar voor een standaard parametrisch model. De piecewise benadering kan in het model hier niet op worden toegepast. Op basis van deze data stijgt de ICER grofweg in dezelfde proportie als gezien met de DCO april 2022. Tot slot heeft variatie van de OS van de tebentafusp arm ook relatief veel invloed, als de KM+ weibull en generalized gamma functie wordt toegepast stijgt de ICER respectievelijk met 75% en 112%. Variatie van de OS van de controle arm heeft relatief weinig invloed op de ICER.

De uitkomst van de scenarioanalyse per gewonnen levensjaar is niet gerapporteerd in het dossier. Deze uitkomsten moeten door de registratiehouder worden toegevoegd. Dit is niet toegevoegd aan het dossier.

#### **Tabel 28: Resultaten scenarioanalyses**

<i>Scenario</i>	<i>ICER (€ per gewonnen QALY)</i>
Base case	<b>€220.939</b>
Tijdshorizon 20 jaar	€260.807
Vergelijkende behandeling ipilimumab + nivolumab	€188.673
OS extrapolatie start parametrische extrapolatie tebentafusp na 24 maanden	€231.037
OS extrapolatie start parametrische extrapolatie tebentafusp na 25 maanden	€207.203
OS extrapolatie tebentafusp KM + log logistische functie	€245.056
OS extrapolatie tebentafusp KM + Gompertz functie	€129.285
OS extrapolatie tebentafusp KM + generalized gamma functie	€165.491
Toegevoegd door ZIN: OS extrapolatie tebentafusp KM + weibull functie	€387.675
Toegevoegd door ZIN: OS extrapolatie tebentafusp KM + gamma functie	€469.046
Toegevoegd door ZIN: OS extrapolatie tebentafusp KM + exponentiële functie	€738.045
OS extrapolatie tebentafusp volledig parametrisch (o.b.v. standaard PSM)	Registratiehouder: Niet zodanig toegevoegd aan dossier omdat de standaard parametrische modellen de OS van tebentafusp niet goed weergeven doordat overleving met tebentafusp geen parametrische verdeling volgt (de hazard is bifasisch)
OS extrapolatie behandeling naar keuze arts weibull functie	€211.131
OS extrapolatie behandeling naar keuze arts gamma functie	€212.594
Toegevoegd door ZIN: OS extrapolatie behandeling naar keuze arts Gompertz functie	€209.614
Toegevoegd door ZIN: OS extrapolatie behandeling naar keuze arts generalized gamma functie	€223.904
PFS extrapolatie tebentafusp en behandeling naar keuze arts lognormale functie	€207.797

PFS extrapolatie tebentafusp en best ondersteunende zorg log logistische functie	€193.664	
Disutiliteiten AE geïnccludeerd	€219.698	
Utiliteiten op basis behandelstatus	€239.356	
Indirecte medische kosten geïnccludeerd	€230.401	
Gezondheidszorg perspectief	€219.338	
Prijsverlaging tebentafusp 25%	€157.180	
Standaard parametrisch model toegevoegd door ZIN	DCO april 2022	DCO oktober 2023*
OS extrapolatie tebentafusp lognormale functie	€413.580	€529.317
OS extrapolatie tebentafusp log logistische functie	€424.801	€474.822
OS extrapolatie tebentafusp Gompertz functie	€1.205.573	€995.994
OS extrapolatie tebentafusp generalized gamma functie	€719.874	€726.956
OS extrapolatie tebentafusp weibull functie	€1.058.561	€989.415
OS extrapolatie tebentafusp gamma functie	€956.344	€956.320
OS extrapolatie tebentafusp exponentiele functie	€624.614	€748.837

*\*in het model is de DCO oktober 2023 (Hassel et al.) alleen beschikbaar voor een standaard parametrisch model. De piecewise benadering kan in het model niet worden toegepast op deze data.*

Het Zorginstituut kan niet volgen waarom bij de variatie van het tijdstip in het piecewise model bij tijdstip 25 maanden een lagere ICER wordt gezien dan bij 24 maanden. Daarnaast moet worden opgemerkt dat enkele functies op basis van een van een standaard parametrisch model niet realistisch zijn. Bij toepassing van bijvoorbeeld de Gompertz functie is de extrapolatie van de vergelijkende arm op een bepaald moment hoger dan de tebentafusp arm. Voor de volledigheid worden deze functies allemaal getoond.

#### 3.5.4

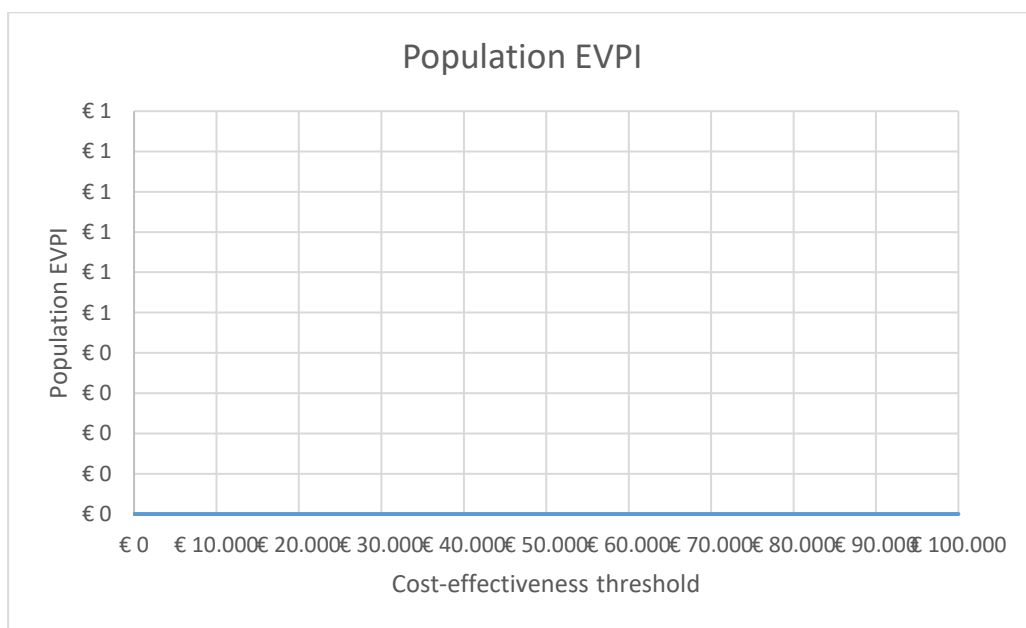
##### *Value Of Information (VOI) analyse*

De kans dat tebentafusp bij een referentiewaarde van €80.000 per QALY kosteneffectief is 0% (gebaseerd op de PSA). De kosten van onzekerheid (Expected Value of Perfect Information; EVPI) kan worden uitgedrukt per patiënt of voor de gehele patiëntenpopulatie. Voor tebentafusp bedraagt de populatie EVPI €0 (Figuur 13). Derhalve bestaat er bij een referentiewaarde van €80.000 per QALY naar verwachting een klein risico om een verkeerde beslissing te nemen. Bij een referentiewaarde van €80.000 per QALY is er namelijk weinig tot geen onzekerheid over de kosteneffectiviteit van tebentafusp. Het is belangrijk om te realiseren dat



niet alle onzekerheden in de PSA zijn gereflecteerd (bijvoorbeeld structurele onzekerheid) 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 prijs van te bentafusp in het model.

Het Zorginstituut merkt op dat het bijgevoegde figuur niet klopt. De VOI en bijbehorende figuur moeten worden aangepast. Dit is niet aangepast door de registratiehouder en is daarom nog steeds niet bruikbaar.



**Figuur 13: Resultaten van de VOI analyse, populatie EVPI curve**

## 4 Discussie en Conclusies

### 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 kosteneffectiviteitsanalyse is volgens Zorginstituut Nederland niet transparant op enkele aspecten:

- Het Zorginstituut heeft enkele discussiepunten bij de extrapolatie. De belangrijkste punten zijn onder andere de onderbouwing bij de keuze voor een *piecewise model*, de keuzes bij de extrapolaties en de gemodelleerde plateauvorming voor algehele overleving van de tebentafusp arm. Het is voor het Zorginstituut niet duidelijk waarom er specifiek voor een *piecewise model* is gekozen boven andere flexibele modellen. Daarnaast moeten aspecten zoals plateauvorming klinisch gevalideerd worden. Het Zorginstituut vraagt zich af of het klinisch plausibel is dat er bij deze patiënten sprake is van een langdurige overleving dan wel genezing. Het Zorginstituut wil een onderbouwing voor het gekozen model, keuzes bij de extrapolaties en gemodelleerde plateauvorming in het dossier terugzien. Meer discussiepunten staan genoemd in het rapport (zie paragraaf 2.3.1). De registratiehouder heeft deze zaken uitgevraagd bij de klinische expert. Echter zijn de resultaten nog steeds erg summier en is niet op alle vragen een antwoord gegeven. Dit punt blijft dus erg onzeker. De registratiehouder heeft in de basecase de lognormale functie gekozen, welke leidt tot een plateau waarbij afgerond 11% van patiënten na 10 jaar nog in leven zijn. De registratiehouder heeft niet van alle overige alternatieve standaard parametrische distributies een scenarioanalyse aangeleverd. Het Zorginstituut heeft deze zelf uitgevoerd voor zowel een *piecewise model* als een standaard parametrisch model. Hieruit blijkt dat de gekozen distributie een erg grote invloed heeft op de resultaten van de analyse. Volgens het Zorginstituut is de gekozen distributie in de base case te optimistisch.

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

- De data cutoff van april 2022 met een follow-up van 30 maanden wordt als uitgangspunt genomen voor het kosteneffectiviteitsmodel. Momenteel zijn er meer recentere data beschikbaar gekomen, namelijk 3-jaars OS data (oktober 2023) van tebentafusp in bij patiënten met mUM.<sup>[1]</sup> De meest recente data moeten worden gehanteerd in het model. De registratiehouder moet daarom het model aanpassen op basis van deze data. De registratiehouder neemt echter in de basecase analyse de DCO april 2022 als uitgangspunt. Het Zorginstituut is echter van mening dat de 3-jaars data (DCO oktober 2023) het uitgangspunt moeten zijn voor deze analyse.
- Er zijn nog enkele discussiepunten rondom de kosten en utiliteiten (zie paragraaf 2.3.2 en 2.3.3). Zo zijn bijvoorbeeld de utiliteiten toegepast in de basecase analyse voor minstens een categorie structureel hoger vergeleken met de gemiddelde Nederlandse populatie. Hiervoor lijkt niet zijn gecorrigeerd in het model en dit had wel moeten. Daarnaast ontbreken er enkele

scenarioanalyses. Met name scenarioanalyses rondom de modelbenadering en de gebruikte distributies voor de extrapolatie van de OS van tebentafusp.

Het Zorginstituut concludeert dat de farmaco-economische analyse van voldoende kwaliteit is en dat de uitkomsten van de analyse gebruikt kunnen worden bij de besluitvorming. Tebentafusp is overduidelijk niet kosteneffectief.

Het Zorginstituut is van mening dat deze conclusie alleen geldt als een andere analyse als uitgangspunt wordt genomen in de basecase. Er bestaat namelijk onzekerheid over een drietal punten, die een groot effect hebben op de uitkomst van de analyse. Hieronder worden ze puntsgewijs doorlopen:

- De gekozen modelbenadering: de registratiehouder heeft in de basecase gekozen voor een piecewise benadering, en geen scenarioanalyses aangeleverd op basis van een standaard parametrisch model. De registratiehouder heeft dit niet uitgevoerd omdat het de cumulatieve hazard functie niet voldoende zou reflecteren. Het Zorginstituut heeft deze zelf uitgevoerd. Hieruit blijkt dat de keuze voor modelbenadering een zeer grote invloed heeft op de resultaten van de analyse (het gebruik van een standaard parametrisch model zorgt voor een zeer grote stijging van de ICER). In het model is de DCO oktober 2023 (Hassel et al.) alleen beschikbaar voor een standaard parametrisch model. De piecewise benadering kan in het model hier niet op worden toegepast. Het Zorginstituut geeft aan dat de registratiehouder een wetenschappelijke beredenering had kunnen toepassen aan de hand van bijvoorbeeld de volgende paper van Palmer et al. (2023). Het Zorginstituut ziet geen reden om af te wijken van een standaard parametrisch model.<sup>[9]</sup>
- De gekozen datacut: de registratiehouder heeft in de basecase de DCO april 2022 datacut gebruikt. Dit terwijl er recentere data met een langere follow-up duur beschikbaar zijn (3-jaars data in Hassel et al., DCO oktober 2023). De registratiehouder heeft geen scenarioanalyse aangeleverd met deze recentere data (DCO oktober 2023). De registratiehouder maakt geen gebruik van de DCO oktober 2023 vanwege cross-over en censoring (zie paragraaf 2.1) Volgens het Zorginstituut hoort de meest recente datacut met de langere follow-up te worden gebruikt.
- De gekozen distributie voor de extrapolatie van de OS van tebentafusp: de registratiehouder heeft in de basecase de lognormale functie gekozen, welke leidt tot een plateau waarbij afgerond 11% van de patiënten na 10 jaar nog in leven zijn. De registratiehouder heeft niet van alle overige alternatieve standaard parametrische distributies een scenarioanalyse aangeleverd. Het Zorginstituut heeft deze zelf uitgevoerd. Hieruit blijkt dat de gekozen distributie een erg grote invloed heeft op de resultaten van de analyse. Volgens het Zorginstituut is de gekozen distributie in de base case te optimistisch.

Zo blijft er op dit moment veel onzekerheid bestaan rondom het uitgangspunt van het model (piecewise vs. Standaard parametrisch), de gekozen parametrische functies voor de extrapolatie van de OS van tebentafusp en tot slot de toepassing van de gekozen datacut (DCO april 2022 vs DCO oktober 2023) in de basecase.

De basecase van de registratiehouder, gebaseerd op een piecewise model (KM curve + lognormale functie) op basis van de datacut van april 2022 resulteert in een ICER van €220.939.

Het Zorginstituut is van mening dat de huidige basecase analyse van de registratiehouder te optimistisch is en dat de DCO oktober 2023 als uitgangspunt moet worden genomen. De basecase die het Zorginstituut het meest realistisch acht heeft een partitioned survival model (loglogistische functie) als uitgangspunt op basis van de datacut van oktober 2023. De gekozen functie is gebaseerd op zowel de statistische fit als input van de beroepsgroep. Dit resulteert in een ICER van

€474.822. Op basis van deze uitkomst moet de prijs van tebentafusp met ongeveer 80% moeten dalen om onder de referentiewaarde van €80.000 uit te komen.

*De inhoudelijke bespreking is afgerond in de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) vergadering van 10 juni 2024.*

## 5 Referenties

1. Hassel JC, Piperno-Neumann S, Rutkowski P, et al. Three-year overall survival with tebentafusp in metastatic uveal melanoma. *New England Journal of Medicine* 2023.
2. EMA. Samenvatting van productkenmerken tebentafusp (Kimmtrak). pagina's. Geraadpleegd op via [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kimmtrak-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kimmtrak-epar-product-information_en.pdf).
3. Piulats J, Watkins C, Costa-García M, et al. Overall Survival From Tebentafusp Versus Nivolumab Plus Ipilimumab in First Line Metastatic Uveal Melanoma: A Propensity Score Weighted Analysis. *Annals of Oncology* 2023.
4. NVMO - Commissie BOM. Tebentafusp als eerstelijnsbehandeling van het gemetastaseerd oogmelanoom. 2024: pagina's. Geraadpleegd op via <https://www.nvmo.org/bom/tebentafusp-als-eerstelijnsbehandeling-van-het-gemetastaseerd-oogmelanoom/>.
5. Immunocore. Klinische validatie van het kosten-effectiviteitsmodel voor tebentafusp (Kimmtrak®)
6. Jochems A, van der Kooij MK, Fiocco M, et al. Metastatic uveal melanoma: Treatment strategies and survival—Results from the Dutch melanoma treatment registry. *Cancers* 2019; 11: 1007.
7. Nathan P, Hassel JC, Rutkowski P, et al. Overall survival benefit with tebentafusp in metastatic uveal melanoma. *New England Journal of Medicine* 2021; 385: 1196-206.
8. Rutherford M, Lambert P, Sweeting M, et al. Nice dsu technical support document 21: Flexible methods for survival analysis. Leicester, UK: Department of Health Sciences, University of Leicester 2020: 1-97.
9. Palmer S, Borget I, Friede T, et al. A guide to selecting flexible survival models to inform economic evaluations of cancer immunotherapies. *Value in Health* 2023; 26: 185-92.
10. NICE. Tebentafusp for treating advanced (unresectable or metastatic) uveal melanoma 2023: pagina's. Geraadpleegd op via <https://www.nice.org.uk/guidance/gid-ta10428/documents/1-2>.
11. Rantala ES, Hernberg M and Kivelä TT. Overall survival after treatment for metastatic uveal melanoma: a systematic review and meta-analysis. *Melanoma research* 2019; 29: 561.
12. Versteegh MM, Vermeulen KM, Evers SM, et al. Dutch tariff for the five-level version of EQ-5D. *Value in health* 2016; 19: 343-52.
13. Hatswell AJ, Pennington B, Pericleous L, et al. Patient-reported utilities in advanced or metastatic melanoma, including analysis of utilities by time to death. *Health and quality of life outcomes* 2014; 12: 1-9.
14. Immunocore. Verslag van Expert validatie sessie met klinische expert, Medisch Oncoloog en associate Professor LUMC, hoofdonderzoeker in fase 3 IMCgp100-202 studie tebentafusp in Nederland. 25 maart 2024 2024.
15. NICE. Pembrolizumab for advanced melanoma not previously treated with ipilimumab (TA366). 2017: pagina's. Geraadpleegd op via.
16. Szende A, Janssen B and Cabases J. Self-reported population health: an international perspective based on EQ-5D. 2014.
17. NICE. Nivolumab for treating advanced (unresectable or metastatic) melanoma. 2016.
18. NICE. Nivolumab in combination with ipilimumab for treating advanced melanoma. 2016.
19. Hakkaart-van Roijen L, Van der Linden N, Bouwmans C, et al.

Kostenhandleiding. Methodologie van kostenonderzoek en referentieprijzen voor economische evaluaties in de gezondheidszorg In opdracht van Zorginstituut Nederland Geactualiseerde versie 2015.

20. Zorginstituut Nederland. Kostenhandleiding. 2023.

21. Immunocore. Klinische expert input in Kosten-effectiviteitsanalyse voortebentafusp 2022.

22. McKendrick J, Gijsen M, Quinn C, et al. Estimating healthcare resource use associated with the treatment of metastatic melanoma in eight countries. *Journal of Medical Economics* 2016; 19: 587-95.

23. NZa (2023). DBC-zorgproduct 990040003: Ziekenhuisopname i.v.m. palliatieve zorg (zorg voor mensen die niet meer beter worden). from <https://www.opendisdata.nl/msz/zorgproduct/990040003>.

24. CBS (2023). Vacatures; SBI 2008; naar economische activiteit en bedrijfsgrootte. from

<https://opendata.cbs.nl/#/CBS/nl/dataset/80472ned/table?ts=1688564130943>.

25. van Baal PH, Wong A, Slobbe LC, et al. Standardizing the inclusion of indirect medical costs in economic evaluations. *Pharmacoeconomics* 2011; 29: 175-87.

26. Immunocore. Klinische expert opinie vergoedingsaanvraag Kimmtrak (tebentafusp) voor de behandeling van HLA\*02:01 positief gemetastaseerd uveamelanoom 2023.

## 1 Bijlage 1: Klinische studies

**Tabel bijlage 1: Klinische studies die zijn betrokken in de beoordeling**

<i>1<sup>e</sup> auteur en jaar van publicatie [ref]</i>	<i>onderzoeks-opzet (level of evidence) [ITT/PP]</i>	<i>patiënten</i>		<i>interventie en controle</i>	<i>follow-upduur</i>	<i>belangrijkste uitkomstmaten</i>
		<i>aantal</i>	<i>kenmerken</i>			
Nathan, 2021	Fase 3, multicenter, gecontroleerde, open label,	N=378, waarvan 252 in tebentafusp arm	Volwassen patiënten met mUM, zonder voorgaande behandelingen, ECOG status ≤1	tebentafusp vs keuze behandelend arts (2:1) in mUM.	Mediane FU 14,1 maanden	OS (primair), CR, PR, OR, PFS (secundair)
Hassel, 2023	3-jaar follow-up data van IMCgp100-202 (zie Nathan, 2021). Mediane follow-up 43,3 maanden.					
Piulats, 2021 (alleen in scenarioanalyse meegenomen)	Fase 2, multicenter (Spanje), enkelarmige studie	N=52	Volwassen patiënten met mUM zonder voorgaande behandelingen, ECOG status ≤1	Nivolumab in combinatie met ipilimumab in mUM	Mediane FU 14,1 maanden	OS na 1 jaar (primair), RR, OR, CR, PR, PFS

## 2 Bijlage 2: Parameterwaarden in gevoeligheidsanalyses

Variabel	Waarde	PSA verdeling	DSA waarde
<b>General parameters</b>			
Time horizon	Lifetime (38 years)	Fixed	Fixed
Discount rate – costs	4.0%	Fixed	Fixed
Discount rate – QALYs	1.5%	Fixed	Fixed
<b>Population parameters</b>			
Age	62	Fixed	Fixed
% female	49.7%	Fixed	Fixed
Body weight	78.86kg	Fixed	Fixed
Body surface area	1.90 m <sup>2</sup>	Fixed	Fixed
<b>Survival models</b>			
OS - Tebentafusp	KM + Log-normal	Cholesky decomposition	Fixed
OS - Ipi+Nivo	Exponential	Cholesky decomposition	Fixed
PFS - Tebentafusp	Generalised gamma	Cholesky decomposition	Fixed
PFS - Ipi+Nivo	Generalised gamma	Cholesky decomposition	Fixed
OS - IC	Exponential	Cholesky decomposition	Fixed
PFS - IC	Generalised gamma	Cholesky decomposition	Fixed
<b>Adverse event rates - tebentafusp</b>			
Rash	9.4%	Fixed	Fixed
Rash maculo-papular	8.6%	Fixed	Fixed
Pruritus	4.5%	Fixed	Fixed
AST increased	5.3%	Fixed	Fixed
Lipase increased	4.1%	Fixed	Fixed
ALT increased	3.3%	Fixed	Fixed
Hypertension	8.6%	Fixed	Fixed
Hypotension	3.3%	Fixed	Fixed
Fatigue	5.3%	Fixed	Fixed
Pyrexia	3.7%	Fixed	Fixed
Hypophosphataemia	4.1%	Fixed	Fixed
Hyperbilirubinaemia	3.3%	Fixed	Fixed
Diarrhoea	1.2%	Fixed	Fixed
<b>Adverse event rates - ipi+nivo</b>			
Rash	9.6%	Fixed	Fixed
Pyrexia	1.9%	Fixed	Fixed
Liver toxicity/liver-related events	26.9%	Fixed	Fixed
Hepatitis	3.8%	Fixed	Fixed
Diarrhoea	11.5%	Fixed	Fixed
Guillain-Barré syndrome	3.8%	Fixed	Fixed
Hypothyroidism	15.4%	Fixed	
Thyroiditis	9.6%	Fixed	Fixed
<b>Health states utilities</b>			
≥360 days	0.82	Beta	±10%
270-360 days	0.71	Beta	±10%
180-270 days	0.66	Beta	±10%
90-180 days	0.66	Beta	±10%
30-90 days	0.57	Beta	±10%
<30 days	0.33	Beta	±10%
On-treatment	0.855	Beta	±10%
Off-treatment	0.772	Beta	±10%
Treatment effect of tebentafusp	0.0236	Beta	±10%
Treatment effect of ipi+nivo	0.0337	Beta	±10%
<b>Treatment acquisition costs per pack (unit costs at list price)</b>			
Tebentafusp 100/0.5ml	€ 12,431	Fixed	Fixed



Tebentafusp discount	0%	Fixed	Fixed
Ipilimumab 50mg/10ml vial	€ 3,269	Fixed	Fixed
Nivolumab 40mL	€ 405	Fixed	Fixed
Temozolomide 100mg (5pcs)	€ 164	Fixed	Fixed
<b>Treatment eligibility and administration-related costs</b>			
Liver and thyroid function test	€ 55	Gamma	±20%
Administration of immunotherapy	€ 314	Gamma	±20%
Clinical Biochemistry	£ 55	Gamma	±20%
Human albumin 20%	£ 75	Fixed	Fixed
Cost of HLA-A*02:01 test	£ 195	Gamma	±20%
% of patients expected to test positive	47%	Fixed	Fixed
Overnight stay	€ 530	Gamma	
<b>Health state resource use unit costs</b>			
Oncology nurse visit (in hospital)	€ 30	Gamma	±20%
Hospital-based medical oncology consultation costs	€ 147	Gamma	±20%
Psychology specialist consultation costs	€ 71	Gamma	±20%
Inpatient stay (oncology/general ward) per day costs	€ 530	Gamma	±20%
Emergency department visit	€ 289	Gamma	±20%
Day hospital visit (outpatient clinic)	€ 147	Gamma	±20%
Whole-body CT	€ 318	Gamma	±20%
Liver CT	€ 156	Gamma	±20%
Liver MRI	€ 240	Gamma	±20%
Complete blood count	€ 2	Gamma	±20%
Complete metabolic panel	€ 55	Gamma	±20%
End-of-life care (one-off)	€ 5,860	Fixed	±20%
<b>Adverse events % management in inpatient and outpatient settings</b>			
Rash/ Rash maculo-papular/ Pruritus (outpatient)	100%	Fixed	Fixed
AST increased/ Lipase increased/ ALT increased (outpatient)	100%	Fixed	Fixed
Hypertension (outpatient)	100%	Fixed	Fixed
Hypotension (inpatient)	100%	Fixed	Fixed
Fatigue (outpatient)	100%	Fixed	Fixed
Pyrexia (inpatient)	100%	Fixed	Fixed
Hypophosphataemia/ Hyperbilirubinaemia (outpatient)	100%	Fixed	Fixed
Liver toxicity/liver-related events/Hepatitis (outpatient)	70%	Fixed	Fixed
Liver toxicity/liver-related events/Hepatitis (inpatient)	30%	Fixed	Fixed
Diarrhoea (inpatient)	100%	Fixed	Fixed
Guillain-Barré syndrome (outpatient)	100%	Fixed	Fixed
Hypothyroidism (outpatient)	100%	Fixed	Fixed
Thyroiditis (outpatient)	100%	Fixed	Fixed
<b>Adverse events costs</b>			
All outpatient costs	€ 0	Fixed	Fixed
Hypotension (inpatient)	€ 530	Gamma	±20%
Liver toxicity/liver-related events/Hepatitis (inpatient)	€ 530	Gamma	±20%
Diarrhoea (inpatient)	€ 147	Gamma	±20%
<b>Societal costs</b>			
Travel costs: Travel by car - tebentafusp	€ 66	Gamma	±20%
Travel costs: Travel by car - Ipi-nivo	€ 12	Gamma	±20%
Caregiver time (hour)	12	Gamma	±20%

Productivity loss cost	€ 3,991	Gamma	±20%
------------------------	---------	-------	------

## Format ACP-tabel

### Introductie

De Adviescommissie Pakket (ACP) adviseert de Raad van Bestuur (RvB) van het Zorginstituut over voorgenomen pakketadviezen. Zij toetst deze adviezen aan de 4 pakketcriteria (effectiviteit, kosteneffectiviteit, noodzakelijkheid en uitvoerbaarheid) en kijkt of de uitkomsten daarvan maatschappelijk wenselijk zijn. Voor de geneesmiddelen die worden besproken in de ACP stelt het Zorginstituut altijd een voorlegger op met daarin belangrijke overwegingen die nuttig kunnen zijn bij de maatschappelijke weging door de ACP. Op verzoek van de ACP zal het Zorginstituut deze voorlegger vanaf nu, naast de argumenten die volgen uit de wetenschappelijke weging, aanvullen met additionele informatie die relevant kan zijn bij de afwegingen rondom de redelijkheid van de prijs van het geneesmiddel. Dit format is opgesteld om u de gelegenheid te geven input te geven.

### Belangrijk:

- De informatie die u aan ons verstrekt zal openbaar worden gemaakt
- Graag aangeven welke bronnen u gebruikt
- Graag kort en bondig antwoorden, we vragen u uw antwoord te beperken tot 3 pagina's

### Relevante vragen

1. Kunt u kort het ontwikkeltraject omschrijven? Heeft uw bedrijf het geneesmiddel vanaf het begin ontwikkeld, zo nee welke route is afgelegd? Kunt u kort aangeven hoeveel studies er zijn uitgevoerd voorafgaand aan de registratie van het geneesmiddel? Is dit geneesmiddel de eerste in zijn soort of zijn er ook andere, vergelijkbare geneesmiddelen op de markt?

#### *Antwoord registratiehouder:*

*Immunocore is een commercieel biotechnologiebedrijf dat 's werelds eerste goedgekeurde T-celreceptor (TCR)-therapie ontdekte, ontwikkelde en op de markt bracht. Gebaseerd op baanbrekend onderzoek van de Universiteit van Oxford in de jaren 1990, en afgesplitst in 1999, heeft Immunocore een volledig eigen technologieplatform ontwikkeld, genaamd Immune Mobilizing Monoclonal TCR's Against X disease (ImmTAX). Op basis van deze technologie lanceerde Immunocore in 2022 's werelds eerste TCR-therapie, KIMMTRAK.*

*Het fundamenteel onderzoek, de ontwikkeling en commercialisering van KIMMTRAK werd exclusief en onafhankelijk uitgevoerd door Immunocore, specifiek voor volwassen patiënten met HLA-A\*02:01-positief gemetastaseerd uveamelanoom. KIMMTRAK is de enige goedgekeurde behandeling specifiek voor gemetastaseerd uveamelanoom en blijft de enige behandeling met een bewezen overlevingsvoordeel voor deze uiterst zeldzame ziekte. Als erkenning van het onderscheidend vermogen van uveamelanoom, van met name huidmelanoom, in combinatie met de zeldzaamheid van de aandoening, werd KIMMTRAK op 19 februari 2021 door de EU MA (EU/3/21/2397) aangewezen als weesgeneesmiddel.*

*Voorafgaand aan de EU-autorisatie was KIMMTRAK onderzocht op gemetastaseerd uveamelanoom in 3 klinische studies (IMCgp100-202 NCT03070392, IMCgp100-102 NCT02570308, IMCgp100-01, NCT01211262) met in totaal ~500 patiënten met deze ziekte. Immunocore heeft KIMMTRAK ook gratis verstrekt aan meer dan 1.000 patiënten wereldwijd, waaronder 57 patiënten in Nederland. De investering in de ontwikkeling van KIMMTRAK door Immunocore is de grootste investering voor gemetastaseerd uveamelanoom. Het primaire eindpunt van de registratiestudie (IMCgp100-202) was totale overleving en toonde een vermindering van het risico op overlijden van 49% (HR=0,51, 95% betrouwbaarheidsinterval [BI], 0,37 tot 0,71; P<0,001); Een uitzonderlijke prestatie voor een zeldzame en gevorderde kanker met een korte*

levensverwachting.

Uveamelanoom is een op zichzelfstaande ziekte en onderscheidt zich van andere melanoomkankers, met name huidmelanoom. In tegenstelling tot de dramatische verbetering van de overleving voor huidmelanoom, hebben systemische therapieën, waaronder immunotherapieën, de overleving van patiënten met gemetastaseerd uveamelanoom niet verbeterd. Dit houdt waarschijnlijk verband met de verschillende biologie, genetica en klinisch beloop. Voorafgaand aan KIMMTRAK waren er geen therapieën die specifiek waren goedgekeurd voor gemetastaseerd oogmelanoom en geen behandelingen met een bewezen overlevingsvoordeel. De mediane totale overleving voor gemetastaseerd uveamelanoom was ongeveer 12 maanden. De resultaten van de 3-jarige analyse ondersteunden een aanhoudend langetermijn voordeel van KIMMTRAK bij volwassen HLA-A\*02:01-positieve patiënten met niet eerder behandeld gemetastaseerd uveamelanoom en vertegenwoordigen de langste overlevingsfollow-up voor deze ziekte. Door cross-over van de standaardbehandeling naar KIMMTRAK wordt de effectiviteit echter gereduceerd.

KIMMTRAK is zowel 's werelds eerste in zijn klasse T-celreceptor-gebaseerde bispecifieke T-cel-engagertherapie die werkzaamheid aantoont bij de behandeling van een gevorderde solide kanker, als de eerste antikankerbehandeling die een algemeen overlevingsvoordeel aantoont bij patiënten met gemetastaseerd uveamelanoom. De therapie is ontworpen om niet-tumorspecifieke T-cellen om te leiden en te activeren om kankercellen te herkennen en te doden. KIMMTRAK is de eerste van een nieuwe klasse immunotherapieën op basis van het ImmTAX-platform, ontwikkeld door Immunocore. Immunocore blijft investeren in onderzoek, ontwikkeling en commercialisering van biologische geneesmiddelen in meerdere therapeutische gebieden. De R&D-pijplijn van Immunocore omvat negen actieve klinische en preklinische programma's op het gebied van oncologie, infectieziekten en auto-immuunziekten, die worden ondersteund door behandelcentra op hoog niveau, waaronder het LUMC in Nederland.

De innovatie die KIMMTRAK ondersteunt, werd erkend door de Prix Galien France 2022 award in de categorie 'Medicine in Innovative Therapeutics' en de Prix Galien Germany 2023 award in de categorie 'Best Orphan Drug' voor KIMMTRAK. Het ontving ook een Prix Galien 'Special Mention for Orphan Drug' in Italië 2024. KIMMTRAK blijft het enige geautoriseerde biologische geneesmiddel op basis van T-celreceptortechnologie.

#### Referenties

- Immunocore. *Pioneers of the world's first TCR therapy*. Available at: <https://www.immunocore.com/>;
- European Medicines Agency. EU/3/21/2397 - orphan designation for treatment of uveal melanoma. Available at: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/orphan-designations/eu-3-21-2397>;
- Lucy Boyce Kennedy et al. *JCO Oncol Pract* 18, 353-354(2022);
- Nathan et al. *N Engl J Med* 2021;385 (13):1196-1206;
- Howlet, S. *Ther Adv Med Oncol*. 2023 Mar 21;15:17588359231160140;
- Immunocore. *Immunocore Reports Third Quarter 2023 Financial Results and Provides Business Update*. Available at: <https://www.immunocore.com/investors/news/press-releases/detail/77/immunocore-reports-third-quarter-2023-financial-results-and-provides-business-update>.

2. Kunt u aangeven hoe hoog de productiekosten zijn, en welke factoren daarbij van grote invloed zijn?

*Antwoord registratiehouder:*

*Deze informatie is op dit moment niet beschikbaar.*

3. Kunt u een onderbouwing geven voor de prijs van het geneesmiddel? U kunt hierbij bijvoorbeeld ingaan op de research & development kosten voor het betreffende geneesmiddel.

*Antwoord registratiehouder:*

*Uveamelanoom is een zeldzame aandoening met een geschatte prevalentie van 0,88 op 10.000 personen in de Europese Unie. In 2019 werden in Nederland 242 patiënten gediagnosticeerd met uveamelanoom in verschillende stadia. Naar verwachting zal ongeveer 50% van de patiënten gemetastaseerde ziekte ontwikkelen, waarvan 50% van de patiënten HLA-A\*02:01-positief is en 75% in aanmerking zou komen voor KIMMTRAK op basis van fitheid. Er zouden theoretisch 45 patiënten per jaar in aanmerking komen voor behandeling met KIMMTRAK. Dit is een zeer gering aantal patiënten op landelijke basis.*

*De ontwikkeling van biofarmaceutische producten is een zeer risicovolle onderneming en brengt een aanzienlijk financieel risico met zich mee. Sinds de oprichting heeft Immunocore vrijwel alle inspanningen en financiële middelen gericht op de ontwikkeling van het platform voor het ontdekken van geneesmiddelen en onderzoek en ontwikkeling van kandidaat-geneesmiddelen. De aanvankelijke focus lag op kanker, met name om tegemoet te komen aan de grote onvervulde behoefte van patiënten met de ultra-zeldzame kanker, uitgezaaid uveamelanoom, zonder effectieve behandelingsopties met een bewezen overlevingsvoordeel. KIMMTRAK is het enige product dat door Immunocore is geregistreerd en op de markt is gebracht. Meer dan 1.000 patiënten hebben KIMMTRAK gratis ontvangen via het Early Access Programme (EAP) wereldwijd.*

*De basis voor de prijs van KIMMTRAK werd afgeleid met inachtneming van de substantiële investering in de technologie die ten grondslag ligt aan KIMMTRAK gedurende meer dan 20 jaar, de zeldzaamheid van de ziekte waardoor de investeringen over een gering aantal patiënten terugverdiend moeten worden en de uitzonderlijke omvang van het overlevingsvoordeel dat KIMMTRAK biedt bij HLA-A\*02:01-positieve volwassen patiënten met gemetastaseerd uveamelanoom waarvoor KIMMTRAK de enige behandeling blijft met een bewezen overlevingsvoordeel bij deze ziekte.*

#### Referenties

- European Medicines Agency. EU/3/21/2397 - orphan designation for treatment of uveal melanoma. Available at: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/orphan-designations/eu-3-21-2397>;
- Chen LN, Carvajal RD. Expert Rev Anticancer Ther. 2022 Oct;22(10):1017-1027
- Immunocore. Annual Report 2023. Available at: <https://www.immunocore.com/investors/financials-filings/annual-reports>

4. Wordt het geneesmiddel reeds vergoed in andere landen? Zijn daar voorwaarden aan verbonden en zo ja, wat zijn de voorwaarden? Tegen welke prijs wordt het geneesmiddel daar vergoed?

*Antwoord registratiehouder:*

*KIMMTRAK is goedgekeurd in 38 landen en wordt zonder beperking vergoed voor de geautoriseerde indicatie in 17 landen wereldwijd voor HLA-A\*02:01-positieve patiënten met gemetastaseerd uveamelanoom, waaronder Duitsland, Frankrijk, Spanje, Italië, België en andere Europese landen plus Canada, Australië en de VS. Op basis van de gepubliceerde lijstprijs bedragen de gemiddelde kosten per week EUR 12.431 en de duur van de behandeling is 31 weken. Voor de overgrote meerderheid van de landen heeft Immunocore vertrouwelijke overeenkomsten gesloten voor KIMMTRAK.*

5. Kunt u aangeven wat de huidige omzet is van dit geneesmiddel? Graag apart presenteren voor Nederland en wereldwijd.

*Antwoord registratiehouder:*

*KIMMTRAK wordt niet vergoed in Nederland en geen omzet is beschikbaar. Van mei 2021 tot december 2023 werd KIMMTRAK gratis verstrekt aan Nederlandse patiënten als onderdeel van het wereldwijde Early Access Programma. Het medicijn wordt nog steeds gratis verstrekt aan die EAP-patiënten die nog steeds baat hebben bij de behandeling. Tot op heden heeft Immunocore 1.352 flacons gratis verstrekt aan Nederlandse patiënten. Daarnaast heeft het LUMC deelgenomen aan het fase 3 onderzoek met KIMMTRAK en zijn alle patiënten in Nederland in deze studie behandeld.*

*Voor het jaar eindigend op 31 december 2023 genereerde Immunocore een netto-omzet uit de verkoop van KIMMTRAK voor een bedrag van \$ 238,7 miljoen. De kosten voor onderzoek en ontwikkeling voor het jaar 2023 bedroegen \$ 163,5 miljoen. De verkoop-, algemene en administratieve kosten voor het jaar 2023 bedroegen \$ 144.5 miljoen. Voor 2023 werd een nettoverlies van \$ 55,3 miljoen over het hele jaar gerealiseerd.*

6. Kunt u iets vertellen over toekomstige indicatie-uitbreidingen van dit geneesmiddel?

*Antwoord registratiehouder:*

*Adjuvante therapie van uveamelanoom*

*Tot 50% van de patiënten met primair uveamelanoom wordt beschouwd als een hoog risico op het ontwikkelen van een recidief of gemetastaseerde ziekte na behandeling van de primaire tumor in het oog. Observatie is momenteel de standaardbehandeling in de niet-gemetastaseerde setting. Op basis van de behandelingsvoordelen van KIMMTRAK in de gevorderde (gemetastaseerde) setting, wordt verondersteld dat behandeling met KIMMTRAK het risico op de ontwikkeling van terugkeer van de ziekte, met name gemetastaseerde ziekte, kan verminderen. Een door de Europese Organisatie voor Onderzoek en Behandeling van Kanker (EORTC) gesponsorde studie, gefinancierd door Immunocore, wordt uitgevoerd om KIMMTRAK te onderzoeken als adjuvante therapie van uveamelanoom bij HLA-A\*02:01-positieve patiënten. De fase 3-studie (ATOM, NCT06246149) zal volwassen HLA-A\*02:01-positieve patiënten na definitieve behandeling van hoog-risico primair oogmelanoom en geen bewijs van gemetastaseerde ziekte op beeldvorming, randomiseren naar behandeling met KIMMTRAK of observatie. De primaire uitkomstmaat is de studie is relapse-free survival.*

*Behandeling van eerder behandeld, gevorderd cutaan (of niet-oculair) melanoom*

*De overleving blijft slecht voor het grote deel van de patiënten met gemetastaseerd huidmelanoom die refractair zijn voor of zijn teruggevallen na behandeling met immunotherapie of gerichte behandelingen. Een lopende fase 2/3-studie (Tebe-AM, NCT05549297) onderzoekt KIMMTRAK als monotherapie en in combinatie met anti-PD1*

## Zorginstituut Nederland

(pembrolizumab) versus de keuze van de onderzoeker bij HLA-A\*02:01-positieve volwassen patiënten met eerder behandeld, gevorderd huidmelanoom. De afronding van de studie wordt verwacht in september 2027. De primaire uitkomstmaten van het onderzoek zijn de algehele overleving en ctDNA-reductie bij de behandeling ten opzichte van de uitgangswaarde.

### Referenties

- *ClinicalTrials.gov. Adjuvant Tebentafusp in High Risk Ocular Melanoma (ATOM). Available at: <https://ctv.veeva.com/study/adjuvant-tebentafusp-in-high-risk-ocular-melanoma>*
- *ClinicalTrials.gov. Adjuvant Tebentafusp in High Risk Ocular Melanoma (ATOM). Available at: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06246149?term=ATOM&rank=3>*
- *ClinicalTrials.gov. Tebentafusp Regimen Versus Investigator's Choice in Previously Treated Advanced Melanoma (TEBE-AM). Available at: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05549297?a=1>;*

7. Welke geneesmiddelen worden op dit moment ontwikkeld voor de patiënten voor wie vergoeding wordt gevraagd?

*Antwoord registratiehouder:*

*Er loopt één fase 2/3-studie bij gemetastaseerd oogmelanoom, waarvan de studie naar verwachting in 2028 zal worden afgerond.*

8. Kunt u kort aangeven wat uw bedrijf doet op het gebied van maatschappelijke verantwoordelijkheid/duurzaamheid? Werkt u bijvoorbeeld aan het beschikbaar maken van uw geneesmiddelen in armere landen?

*Antwoord registratiehouder:*

*Immunocore zet zich in om de toegang tot zijn geneesmiddelen uit te breiden, met name in de bevolkingsgroepen die het meest door de ziekte worden getroffen. Het bedrijf heeft gewerkt om KIMMTRAK goedgekeurd te krijgen in 38 landen over de hele wereld en heeft KIMMTRAK tot nu toe in 17 landen gelanceerd. Meer dan 1.000 patiënten zijn behandeld via het Early Access Programma van het bedrijf. In de VS heeft het bedrijf toegangsplannen geïmplementeerd voor patiënten die de eigen bijdragen niet kunnen betalen.*

*Immunocore zet zich in om een partner te zijn in de gemeenschappen waarin het actief is, door directe stages te bieden aan studenten in nabijgelegen achtergestelde gemeenschappen en deelname aan wetenschappelijk onderwijs voor jongere studenten die anders misschien niet zouden overwegen om zich bezig te houden met biologie en biotechnologie.*

*Immunocore zet zich in om haar verantwoordelijkheden op het gebied van milieu, maatschappij en bestuur in overweging te nemen en op te nemen in alle besluitvormingsniveaus. Als biotechnologiebedrijf is Immunocore een relatief lage energieverbruiker. Desalniettemin houdt het bedrijf de uitstoot van kooldioxide bij via ISO-conforme systemen en streeft het ernaar zijn CO<sub>2</sub>-voetafdruk te verkleinen. Sinds 2022 heeft het bedrijf zijn CO<sub>2</sub>-uitstoot met 47% verminderd. Enkele hoogtepunten zijn:*

- *Herziening en wijziging van veel van het afvalverwijderingsbeleid en de leveranciers van het bedrijf om nieuwe strategieën voor lagere energie te implementeren*

## Zorginstituut Nederland

- *Voortdurende herziening van kritieke beleidslijnen en praktijken die een hoog aandeel van het totale energieverbruik veroorzaken (bijv. gebruik van autoclaveren, optimalisatie van het gebruik van vriezers bij lage temperaturen)*
- *Actieve afvalbeheerprogramma's op al haar locaties met een focus op recycling en algehele duurzaamheid.*
- *Voortdurende en voortdurende verbetering van de infrastructuur van het gebouw om de energie-efficiëntie te verbeteren.*

*Het bedrijf blijft manieren onderzoeken en evalueren om zijn duurzaamheidsprofiel te verbeteren en te blijven voldoen aan alle relevante rapportagenormen en -voorschriften.*

### Referenties

- *Immunocore. Immunocore reports first quarter financial results and provides a business update. Available at: <https://www.immunocore.com/investors/news/press-releases/detail/89/immunocore-reports-first-quarter-financial-results-and-provides-a-business-update>*