



Zorginstituut Nederland

202000745

> Retouradres Postbus 320, 1110 AH Diemen

Stichting Klachten en Geschillen Zorgverzekeringen (SKGZ)  
T.a.v. mevrouw mr.  
Postbus 291  
3700 AG ZEIST

**Zorginstituut Nederland**  
Zorg I

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

T +31 (0)20 797 85 55

**Contactpersoon**

2020043829

Datum 12 oktober 2020  
Betreft Definitief advies als bedoeld in artikel 114 van de  
Zorgverzekeringswet

**Zaaknummer**  
2020025686

**Onze referentie**  
2020043829

**Uw referentie**  
202000745

**Uw brieven van**  
5 juni en 1 oktober 2020

Geachte mevrouw

Zorginstituut Nederland (het Zorginstituut) heeft het verslag van de hoorzitting en de aanvullende stukken ontvangen.

Uit het verslag en de aanvullende stukken komen geen feiten of omstandigheden naar voren die het Zorginstituut aanleiding geven het voorlopig advies te herzien. U kunt het voorlopig advies als definitief beschouwen.

Naar aanleiding van de ontvangen informatie merkt het Zorginstituut het volgende op.

#### Geïndividualiseerde behandeling met nivolumab

In voetnoot 4 van het voorlopig advies en bijlage 2 onder 6 wordt verwezen naar richtlijnen waaruit blijkt dat een geïndividualiseerde behandeling met nivolumab toch zinvol kan zijn. Voorts refereert het Zorginstituut aan een gemaakte afweging, waarbij de toxiciteit van het middel is betrokken, maar die afweging is niet inzichtelijk. Op dit punt wordt verduidelijking gevraagd.

Een belangrijk onderdeel van het beoordelen van de stand van wetenschap en praktijk is het beschrijven van de standaardzorg en het zoeken naar nieuwe inzichten die aanwijzingen leveren dat de huidige richtlijnen of standpunten over standaardzorg heroverwogen moeten worden. Het Zorginstituut kijkt daarbij naar internationale richtlijnen, naast adviezen uit nationale richtlijnen of consensusdocumenten van de beroepsgroep. De ASCO en ESMO richtlijnen geven aanwijzingen voor extrapolatie van de gunstige effecten (recidief-vrije overleving) van dabrafenib/trametinib op basis van gegevens uit de COMBI-AD studie bij stadium IIIa melanoom met een tumorload in de schildklier van >1mm naar

patiënten met een stadium IIIa melanoom tumorload <1mm.<sup>1,2</sup> Deze aanwijzingen worden genuanceerd in de NCCN richtlijn waar in de voetnoot is opgenomen dat voor de groep patiënten met een stadium IIIA de toxiciteit (bijwerkingen) van adjuvante therapie groter kan zijn dan het overlevingsvoordeel. Er werd geen literatuuronderbouwing van deze nuancering gegeven omdat dit te maken heeft met een algemeen principe binnen de gepersonaliseerde behandeling op basis van risicostratificatie.

**Zorginstituut Nederland**  
Zorg I

**Datum**  
12 oktober 2020

**Onze referentie**  
2020043829

Een algemeen principe binnen de risicostratificatie van behandelingen is om een behandeling alleen dáár in te zetten waar er gezondheidswinst (meerwaarde) is: een patiënt met een ongunstig risicoprofiel heeft relatief meer baat bij een behandeling dan een patiënt met een gunstig risicoprofiel. Bij patiënten met een gunstig risicoprofiel is de gezondheidswinst, veelal uitgedrukt in overlevingsvoordeel, relatief klein: een patiënt met goede levensprognose (dus gunstig risicoprofiel) 'merkt' niet veel van de winst van een behandeling, in tegenstelling tot een patiënt met een korte levensprognose. De weging om een behandeling wel of niet in te zetten hangt ook af van de netto balans tussen de positieve en negatieve effecten van de behandeling is dezelfde weging als bij de beoordeling van de stand van wetenschap en praktijk. Bij patiënten met een gunstig risicoprofiel wegen de negatieve effecten van eventuele bijwerkingen veelal niet op tegen de relatief beperkte winst in overleving van de behandeling. In het algemeen wordt het inzetten van behandeling in dergelijke situatie als niet gepast geacht omdat er geen onderbouwing voor is (negatieve netto balans). Dit is in tegenstelling tot patiënten met een ongunstig risicoprofiel bij wie de negatieve effecten van eventuele bijwerkingen veelal wél opwegen tegen de gunstige effecten in termen van overlevingsvoordeel van de behandeling. In deze laatste situatie is inzet van de behandeling wel zinvol en wordt inzet van de behandeling als gepast geacht.

De voetnoot van de NCCN gaat over de situatie van patiënten met een gunstig risicoprofiel waarbij de ongunstige effecten (bijwerkingen) doorredenerend groter kunnen zijn dan het overlevingsvoordeel. Hiermee wordt terughoudendheid aangegeven over de inzet van nivolumab bij patiënten met een gunstig risicoprofiel, te weten een stadium IIIa melanoom tumorload in de schildwachtklier < 1mm. Ondanks deze nuancering was het Zorginstituut van mening dat verder gezocht moet worden of er aanwijzingen zijn dat er wél extrapolatie mogelijk is van gunstige effecten binnen de groep van immunotherapie. Daarom is een literatuursearch gedaan naar gegevens die extrapolatie van het overlevingsvoordeel bij het hoog risico melanoom (stadium IIIa met schildwachtklier tumorload >1mm) naar de populatie met een gunstiger risicoprofiel (namelijk met tumorload in de schildwachtklier van < 1mm) onderbouwen. Voorwaarde is dat sprake moet zijn van een geneesmiddel met een vergelijkbaar werkingsmechanisme én vergelijkbare effectiviteit om aannemelijk te maken dat er in dat geval sprake is van zorg die voldoet aan de stand van wetenschap en praktijk is. Omdat de literatuursearch echter geen gegevens opleverde die de vraagstelling beantwoordde, is het Zorginstituut te rade gegaan bij de Nederlandse beroepsgroep (cieBOM) of zij nieuwe inzichten voorhanden hebben die extrapolatie binnen de immunotherapie middelen aannemelijk maken.

<sup>1</sup> ASCO guideline 2020 Systemic therapy for melanoma: <https://ascopubs.org/doi/pdf/10.1200/JCO.20.00198>

<sup>2</sup> ESMO guideline 2019 Cutaneous melanoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up: [https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534\(20\)32563-1/pdf](https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(20)32563-1/pdf)

Het (negatieve) antwoord hierop is beschreven in het voorlopig advies en is meegenomen in het oordeel over de stand van wetenschap en praktijk.

**Zorginstituut Nederland**  
Zorg I

#### Internationale praktijk

Verder voert verzoekster aan dat (adjuvante) behandeling met nivolumab tot de internationale praktijk behoort. In België valt de behandeling van stadium IIIA melanoom en micrometastase < 1mm wel onder de verzekerde zorg.

**Datum**  
12 oktober 2020

**Onze referentie**  
2020043829

'Praktijk' in de zin van de 'stand van de wetenschap en praktijk' is echter niet: 'dat wat individuele professionals (gewoonlijk) feitelijk aan zorg leveren'. Evenmin gaat het bij 'praktijk' om de mening van individuele behandelaars (en individuele patiënten) over de waarde van de interventie. Bij het wettelijk criterium 'stand van de wetenschap en praktijk' gaat het om de relatieve effectiviteit, wat wil zeggen dat een nieuwe interventie (bijvoorbeeld een behandeling met een geneesmiddel) altijd vergeleken wordt met de standaardbehandeling zoals die in Nederland toegepast wordt. Hierbij wordt uitgegaan van wat de Nederlandse beroepsgroep als maatgevend acht als zorg zoals behandelaren 'plegen te bieden'.<sup>3</sup> De zorgpraktijk in een ander land kan anders zijn dan die van Nederland mede door verschillen in hoe de aanspraak op vergoeding is geregeld in dat land op respectievelijk standaardzorg, off-label zorg en experimentele behandelingen. Ook is belangrijk dat er verschillen in consensus kunnen bestaan tussen landen. Daarom wordt alleen de Nederlandse zorgpraktijk als uitgangspunt genomen voor hoe behandelaren zorg 'plegen te bieden'.

Hoogachtend,

---

<sup>3</sup> Art. 2.4. lid 1 Bzv



## Advies Zorginstituut Nederland in een geschil over de uitvoering van de zorgverzekering

De Stichting Klachten en Geschillen Zorgverzekeringen (SKGZ) heeft op 5 juni 2020 aan Zorginstituut Nederland (het Zorginstituut) advies gevraagd als bedoeld in artikel 114, derde lid, van de Zorgverzekeringswet (Zvw). Verzoekster en verweerder hebben een geschil over de vergoeding van adjuvante behandeling met nivolumab bij melanoom stadium IIIA.

Bij de adviesaanvraag heeft de SKGZ een kopie van het dossier gestuurd. Het Zorginstituut brengt een voorlopig advies uit, dat nog aangepast kan worden als uit het verslag van de hoorzitting en/of aanvullende stukken nieuwe feiten of omstandigheden naar voren komen.

In artikel 15 van de tussen partijen overeengekomen zorgverzekering is de aanspraak op medisch-specialistische zorg omschreven. Dit komt overeen met de Zvw.

Vooraf merkt het Zorginstituut nog op dat zijn adviestaak beperkt is tot de vraag of verzoekster aanspraak heeft op een verstrekking of een vergoeding op grond van de basisverzekering. Dit betekent dat het Zorginstituut twee vragen beantwoordt. Namelijk, of de zorg in geschil onderdeel is van het basispakket en vervolgens of verzoekster op deze zorg is aangewezen. Dit laatste is een medische beoordeling. Het Zorginstituut baseert het advies op de beschikbare informatie in het toegezonden dossier.

Het advies van het Zorginstituut kan geen betrekking hebben op een beslissing van verweerder op basis van de aanvullende verzekering of coulance.

### Situatie van verzoekster

Bij verzoekster is in 2018 een melanoom geconstateerd en na een volledige chirurgische excisie van het melanoom bleek dat zij een melanoom in stadium IIIA (SN=0,8 mm)<sup>1</sup> (tumorload in de schildwachtklier) heeft. Zij komt volgens haar behandelend artsen in Brussel en Turnhout (België) in aanmerking voor adjuvante immuuntherapie met nivolumab. Zij is deze behandeling gestart op 6 november 2018. Verzoekster heeft de kosten hiervan gedeclareerd bij de ziektekostenverzekeraar.

Verweerder heeft het verzoek afgewezen. In zijn brief van 28 maart 2019 geeft verweerder aan dat de behandeling van een melanoom in stadium IIIA met adjuvante immuuntherapie met nivolumab niet in aanmerking komt voor vergoeding. Verzoekster heeft de ziektekostenverzekeraar om heroverweging van deze beslissing gevraagd. Verweerder heeft in zijn brief van 11 november 2019 meegedeeld dat hij zijn beslissing handhaaft. Verweerder geeft aan dat geen wetenschappelijke klinische data is waaruit kan worden geconcludeerd dat de behandeling van een melanoom stadium IIIA met adjuvante immuuntherapie met nivolumab voldoet aan de stand van wetenschap en praktijk.

<sup>1</sup> SN staat voor Sentinel Node ofwel schildwachtklier. De schildwachtklier is de lymfeklier die als eerste het lymfevocht uit de tumor opvangt. Als de tumor uitzaait, is dat naar alle waarschijnlijkheid als eerste naar de schildwachtklier. Een ander woord voor schildwachtklier is poortwachterklier of sentinel node. De schildwachtklierprocedure is een onderzoek om te bekijken of er kankercellen in de schildwachtklier zitten. Het onderzoek wordt ook wel sentinel node procedure genoemd (bron: <https://www.stichtingmelanoom.nl/diagnose-en-stadiering>). De grootte van de schildwachtklier zegt iets over de tumorload (dat is in geval van verzoekster 0,8 mm). De tumorload is indicatief voor de prognose.

**Zorginstituut Nederland**  
Zorg II

Willem Dudokhof 1  
1112 ZA Diemen  
Postbus 320  
1110 AH Diemen  
[www.zorginstituutnederland.nl](http://www.zorginstituutnederland.nl)  
[info@zinl.nl](mailto:info@zinl.nl)

T +31 (0)20 797 85 55

Contactpersoon

**Zaaknummer**  
2020025686

**Onze referentie**  
2020036716

**Uw referentie**  
202000745

**Uw brief van**  
5 juni 2020

### **Juridisch kader**

Op grond van artikel 2.4, lid 1, van het Besluit zorgverzekering (Bzv) omvat geneeskundige zorg, zorg zoals onder meer medisch specialisten die plegen te bieden. In artikel 2.1, tweede lid, van het Bzv is bepaald dat de inhoud en omvang van de vormen van zorg of diensten mede worden bepaald door de stand van de wetenschap en praktijk en bij het ontbreken van een zodanige maatstaf, door hetgeen in het betrokken vakgebied geldt als verantwoorde en adequate zorg.

Het criterium 'stand van wetenschap en praktijk' heeft tot doel het basispakket te beperken tot die vormen van zorg waarvan op de effectiviteit mag worden vertrouwd.<sup>2</sup>

Nadat is vastgesteld dat een behandeling als een verzekerde prestatie is aan te merken, dient te worden vastgesteld of een individuele verzekerde naar inhoud en omvang redelijkerwijs is aangewezen op de prestatie.<sup>3</sup>

Vervolgens is het, gelet op de Memorie van Toelichting bij artikel 14 van de Zvw, uitgangspunt dat de doelmatigheid een onderwerp is dat behoort tot de verantwoordelijkheid van de zorgverzekeraar. Hierbij kunnen de kosten in overweging worden genomen.

### **Achtergrondinformatie**

Zie voor de achtergrondinformatie bijlage 1 van dit advies.

### **Beoordeling**

De eerste vraag die in dit geschil beantwoord dient te worden is of de adjuvante behandeling van melanoom stadium IIIA met nivolumab voldoet aan de stand van wetenschap en praktijk.

In augustus 2020 heeft het Zorginstituut een literatuursearch uitgevoerd in Pubmed naar publicaties over nivolumab als adjuvante therapie bij het stadium IIIA melanoom.<sup>4</sup>

Er werden 137 publicaties gevonden. De resultaten werden gefilterd op 'Clinical trials', hetgeen resulteerde in 7 klinische studies. Omdat er rekening mee werd gehouden dat er weinig tot geen studies zijn in de patiëntpopulatie specifiek met een tumorload <1mm, zoals bij verzoekster aan de orde is, werden de abstracts van deze 7 publicaties vervolgens gescreend op de beoogde patiëntenpopulatie; patiënten met stadium IIIA melanoom met een tumorload in de schildwachtklier < 1.0 mm.

In geen van de studies werd het behandelingseffect van nivolumab bij patiënten met stadium IIIA melanoom met een met een tumorload in de schildwachtklier < 1 mm onderzocht. Daarnaast waren er geen studies met de juiste vergelijkende arm,

<sup>2</sup> Zie voor beoordeling van de stand van wetenschap en praktijk:

<https://www.zorginstituutnederland.nl/binaries/content/documents/zinl-ww/actueel/nieuws/2015/zorginstituut-actualiseert-beoordelingskader-%E2%80%98stand-wetenschap-en-praktijk%E2%80%99/zorginstituut-actualiseert-beoordelingskader-%E2%80%98stand-wetenschap-en-praktijk%E2%80%99/zinl%3ADocument/1501-beoordeling-stand-van-de-wetenschap-en-praktijk/Beoordeling+stand+van+de+wetenschap+en+praktijk.pdf>

<sup>3</sup> Art. 2.1 lid 3 Bzv

<sup>4</sup> Zoekstrategie: ("Melanoma/drug therapy"[Mesh] OR melanoma[tiab]) AND ("Nivolumab"[nm] OR nivolumab[tiab]) AND Adjuvant.

namelijk placebo (zie bijlage 3, tabel 1).

Zorginstituut Nederland  
Zorg II

#### Adjuvante behandeling stadium IIIA <1 mm met een ander geneesmiddel

Omdat er geen directe gegevens zijn over de inzet van adjuvante behandeling met nivolumab bij stadium IIIA met een tumorload in de schildwachtklier < 1 mm, werd tevens gekeken of stand van de wetenschap en praktijk *aannemelijk* is op basis van extrapolatie vanuit gegevens over stadium IIIA bij een ander geneesmiddel. Voorwaarde om aannemelijk te maken dat er in dat geval sprake is van zorg die voldoet aan de stand van wetenschap en praktijk is dat sprake moet zijn van een geneesmiddel met een vergelijkbaar werkingsmechanisme én vergelijkbare effectiviteit. Dat was in dit geval behandeling met de PD1 remmer pembrolizumab.

**Datum**  
31 augustus 2020

**Onze referentie**  
2020036716

Omdat nivolumab en pembrolizumab kort beschikbaar zijn, was de verwachting dat er geen direct vergelijkende studies voorhanden zijn waarin de effectiviteit head-to-head werd onderzocht. In deze specifieke patiëntenpopulatie zijn ook geen andere PD1-remmers, in het bijzonder pembrolizumab, getest. Een eventuele extrapolatie vanuit een andere PD1-remmer naar nivolumab is dan ook niet mogelijk.

#### Gedeelde besluitvorming

De Nederlandse richtlijn, maar ook de internationale behandelrichtlijnen, spreken geen voorkeur uit voor nivolumab versus pembrolizumab vanwege het gebrek aan direct vergelijkende studies waarin deze middelen head-to-head vergeleken zijn. In de richtlijn staat dat de patiënt samen met de behandelend arts een afweging zal moeten maken of de impact van een adjuvante behandeling voldoende meerwaarde voor patiënt heeft, afgewogen tegen de bijwerkingen en de kans op overbehandeling.<sup>5</sup> De Nederlandse richtlijn richt zich op het hoog risico melanoom (stadium IIIA tumorload in de schildwachtklier > 1mm en hogere stadia). Derhalve is nivolumab voor stadium IIIA tumorload in de schildwachtklier < 1mm niet conform de Nederlandse richtlijn, (en hiermee geen zorg zoals de beroepsgroep pleegt te bieden).<sup>6</sup>

Gedeelde besluitvorming is bij uitstek van belang bij zogenoemde 'voorkeursgevoelige' beslissingen: beslissingen waar méér dan één mogelijkheid medisch-technisch gezien passend of acceptabel is, en waar de uitkomsten per individu verschillend gewaardeerd kunnen worden. Gedeelde besluitvorming is echter niet bedoeld voor de situatie waarin wetenschappelijke onderbouwing ontbreekt of onvoldoende robuust is, zoals hier het geval is.

#### **Conclusie**

Adjuvante behandeling met nivolumab bij melanoom IIIA na complete chirurgische excisie met een tumorload in de schildwachtklier <1 mm voldoet niet aan de stand

<sup>5</sup> een deel van de patiënten zal namelijk nooit uitzaaiingen (metastasen) ontwikkelen en zullen daardoor overbehandeld met adjuvante behandeling.

<sup>6</sup> Aldus cieBOM in een persoonlijke communicatie (23 augustus 2020): "Op basis van de studie van Eggermont AMM et al N Engl J Med. 2016 November 10; 375(19): 1845-1855 is de indicatie voor nivolumab door de cieBOM beoordeeld en is een positief advies uitgebracht (MO nov 2018). Bij de inclusie van patiënten in deze studie staat: According to the American Joint Committee on Cancer 2009 classification, patients had stage IIIA melanoma (patients with N1a cancer [i.e., only one node involved with micrometastasis] had to have at least one metastasis measuring >1 mm in the greatest dimension) or stage IIIB or IIIC melanoma with no in-transit metastases (i.e., growing >2 cm away from the primary tumor but before reaching the nearest lymph node). Derhalve voldoet de patiënt -op basis van de gegevens die wij hebben gekregen- niet aan de inclusiecriteria voor de studie en is behandeling niet conform de Nederlandse richtlijn."

van de wetenschap en praktijk. De gevraagde behandeling komt daarom niet voor vergoeding in aanmerking ten laste van de basisverzekering.

**Zorginstituut Nederland**  
Zorg II

**Het advies**

Het Zorginstituut adviseert op basis van de beschikbare informatie in het dossier het volgende:

Gelet op het bovenstaande adviseert Zorginstituut Nederland tot afwijzing van het verzoek.

**Datum**  
31 augustus 2020

**Onze referentie**  
2020036716

## Bijlage 1. achtergrondinformatie

Zorginstituut Nederland  
Zorg II

### Melanoom

Melanoom is een kwaadaardige tumor van de huid uitgaande van het pigment producerende huidcellen met een zeer sterke neiging tot uitzaaiingen naar (weefsel)organen op afstand (stadium IV). Bij stadium III is er sprake van uitzaaiingen in de regionale lymfeklieren of lokale uitzaaiingen in de huid zonder uitzaaiingen op afstand. De standaardbehandeling bestaat uit een chirurgische resectie van de primaire tumor al dan niet gevolgd door adjuvante systemische behandeling afhankelijk van de tumorload.

**Datum**  
31 augustus 2020

**Onze referentie**  
2020036716

### Voorliggende behandeling: adjuvante (aanvullende) systemische behandeling met nivolumab.

Tot 2011 was bij stadium III melanoom het behandelbeleid, na chirurgische behandeling, actieve observatie of behandeling met interferon of ipilimumab. Deze middelen gaan gepaard met voor de patiënt zeer belastende en potentieel ernstige bijwerkingen. Door de komst van doelgerichte geneesmiddelen (BRAF/MEK remmers: dabrafenib/trametinib bij aanwezigheid van BRAF mutatie) en immunotherapie (PD-1 remmers: nivolumab en pembrolizumab, ongeacht de BRAF status) is het behandelingslandschap na het beschikbaar komen van ipilimumab in 2015 in korte tijd drastisch veranderd.

In Nederland is dabrafenib/trametinib een sluisgeneesmiddel, dus geen vergoede zorg en daarmee (nog) geen onderdeel van het Nederlandse behandelarsenaal.<sup>7</sup> De ontwikkelingen van nieuwe precisiegeneesmiddelen volgen elkaar snel op. Daarom wordt in dit advies, naast de Nederlandse richtlijn, ook een samenvatting van de adviezen van de commissie Beoordeling Oncologische Middelen (cieBOM) en van de internationale richtlijnen beschreven (zie tevens bijlage 2). In onderstaande richtten wij ons niet alleen op nivolumab maar ook op de andere opties voor adjuvante systemische behandeling. Dit doen wij in verband met het bepalen van de literatuursarch-vraag en bijbehorende zoekstrategie.

### Melanoom stadium III

In het geval van een melanoom in stadium III is sprake van een ziekte-specifieke overleving variërend van 93% in stadium IIIA patiënten (alleen microscopische tumorload in de regionale lymfklieren), tot ongunstiger overleving (40-83%) in de stadia met hogere (macroscopische) tumorload in de regionale lymfklieren. De prognose hangt af van de uitgebreidheid van de ziekte in de regionale lymfklieren. In de totale populatie stadium III patiënten komt bij 50% van de mensen de ziekte binnen 2 jaar na chirurgische behandeling terug.

De schildwachtklier is het eerste station van regionale lymfklieren in het drainage gebied van een aangedaan lichaamsdeel. De groep patiënten met stadium IIIA met een tumorload in de schildwachtklier < 1 mm hebben een prognose die niet te

<sup>7</sup> Recent heeft de Adviescommissie Pakket (ACP) in haar advies van 24 april 2020 een positief advies uitgesproken aan de Raad van Bestuur van het Zorginstituut naar aanleiding van een herbeoordeling over het sluisgeneesmiddel dabrafenib in combinatie met trametinib (Tafinlar® en Mekinist®) bij de adjuvante behandeling van volwassen patiënten met melanoom in stadium III met een BRAF V600-mutatie, na complete resectie: <https://www.zorginstituutnederland.nl/binaries/zinl/documenten/adviezen/2020/04/24/acp-advies-over-dabrafenib-trametinib-tafinlar-en-mekinist/Advies+ACP+24+april+2020+herbeoordeling+dabrafenib+in+combinatiemet+trametinib.pdf>



onderscheiden is van schildwachtklier zonder uitzaaïngen.<sup>8,9,10,11</sup> Internationaal gezien wordt op basis van deze gegevens van een hoog-risico melanoom gesproken vanaf een stadium IIIA met een tumorload  $\geq 1$ mm. Daarom wordt bij studies naar adjuvante therapieën bij stadium III patiënten als uitgangspunt genomen dat in ieder geval sprake moest zijn van een tumorload  $\geq 1$ mm. Melanoom in stadium IIIA tumorload in de schildwachtklier  $< 1$ mm werden niet geïnccludeerd in de grote studies.

Zorginstituut Nederland  
Zorg II

Datum  
31 augustus 2020

Onze referentie  
2020036716

De commissie Beoordeling Oncologische Middelen (cieBOM) van de Nederlandse Vereniging voor Medische Oncologie (NVMO) heeft voor de bovenstaande 3 systemische therapieën een positief advies gegeven in 2018 voor nivolumab voor stadium IIIB/IIIC en dabrafenib-trametinib voor stadium IIIA schildwachtklier  $\geq 1$ mm/IIIB/IIIC voor BRAF-V600-gemuteerd melanoom, en respectievelijk in 2019 voor pembrolizumab IIIA  $> 1$ mm/IIIB/IIIC voor stadium op basis van gegevens over ziekte-vrije overleving.<sup>12</sup> De Werkgroep Immunotherapie Nederland voor Oncologie (WINO) beschrijft in een consensusdocument (november 2018) eveneens dezelfde indicaties voor nivolumab en naast dabrafenib-trametinib voor het hoogrisico melanoom. IIIB/C (7th AJCC Cancer Staging Manual). Voor pembrolizumab dat in 2018/2019 beschikbaar kwam heeft de WINO nog geen standpunt ingenomen. Over stadium IIIA tumorload in de schildwachtklier  $< 1$ mm zijn geen aanwijzingen of standpunten omdat deze groep, zoals boven beschreven, niet in de studies geïnccludeerd werd (geen hoogrisico melanoom).<sup>13</sup> In de internationale richtlijnen van de ASCO en de ESMO luiden de richtlijnaanwijzingen voor de groep patiënten met stadium IIIA melanoom met tumorload in de schildwachtklier  $< 1$ mm dat de inzet van adjuvante therapie geïndividualiseerd dient te worden.<sup>14,15</sup> Deze aanwijzingen zijn gebaseerd op gegevens uit de COMBI-AD studie (dabra/trametinib) waarin een sterk voordeel werd gezien in de recidief-vrije overleving. Op basis van deze gegevens wordt voldoende aannemelijk geacht dat eenzelfde trend ook verwacht kan worden in de tumorstadia met lagere tumorload. Echter in de behandelrichtlijn van de NCCN worden dezelfde indicaties aangehouden in lijn met de landmarkstudies: nivolumab geïndiceerd voor stadium IIIB/IIIC en pembrolizumab en dabrafenib-trametinib voor stadium IIIA tumorload in de schildwachtklier  $\geq 1$ mm en IIIB/IIIC.<sup>16</sup> In de

<sup>8</sup>van der Ploeg AP, van Akkooi AC, Schmitz PI, et al EORTC Melanoma Group sentinel node protocol identifies high rate of submicrometastases according to Rotterdam Criteria. Eur J Cancer 2010;46:2414e21.

<sup>9</sup>Van Akkooi ACJ, Nowecki ZI, Voit C, et al. Sentinel node tumor burden according to the Rotterdam criteria is the most important prognostic factor for survival in melanoma patients: a multicenter study in 388 patients with positive sentinel nodes. Ann Surg 2008; 248:949e55.

<sup>10</sup>Van der Ploeg APT, Van Akkooi ACJ, Rutkowski P, et al. Prognosis in patients with sentinel node-positive melanoma is accurately defined by the combined Rotterdam tumor load and Dewar topography criteria. J Clin Oncol 2011;29:2206e14.

<sup>11</sup>Van der Ploeg AP, van Akkooi AC, Haydu LE, et al. The prognostic significance of sentinel node tumour burden in melanoma patients: an international, multicenter study of 1539 sentinel node-positive melanoma patients. Eur J Cancer 2014;50:111e20.

<sup>12</sup>De studies laten een duidelijke verbetering zien van de ziekte-vrije overleving, hoewel nog niet is aangetoond of dat zich vertaalt naar een winst in de algehele overleving. De verbetering is echter zodanig groot dat het in de verwachting ligt dat er uiteindelijk een voordeel zal worden aangetoond in de algehele langetermijns overleving. De cieBOM zal overgaan op definitieve adviezen wanneer mature gegevens over de algehele overleving beschikbaar zijn. De cieBOM adviezen zijn respectievelijk te vinden op:

<https://www.nvmo.org/bom/adjuvant-nivolumab-bij-stadium-iiib-iiic-of-iv-melanoom-na-volledige-chirurgische-resectie/?meta>, <https://www.nvmo.org/bom/adjuvant-dabrafenib-in-combinatie-met-trametinib-bij-stadium-iii-melanoom/?meta>, <https://www.nvmo.org/bom/adjuvant-pembrolizumab-bij-stadium-iii-melanoom/?meta>

<sup>13</sup>De Werkgroep Immunotherapie Nederland voor Oncologie (WINO) consensus document, publicatie op de website van de NVMO 30 -11- 2018 <https://www.win-o.nl/melanoom-werkgroep/consensus-hoogrisico-melanoom>

<sup>14</sup>ASCO guideline 2020 Systemic therapy for melanoma: <https://ascopubs.org/doi/pdf/10.1200/JCO.20.00198>

<sup>15</sup>ESMO guideline 2019 Cutaneous melanoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up: [https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534\(20\)32563-1/pdf](https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(20)32563-1/pdf)

<sup>16</sup>Het National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®) is een alliantie zonder winstoogmerk van 30

richtlijn van de NCCN wordt in voetnoot opgemerkt dat voor de groep patiënten met een stadium IIIA de toxiciteit (bijwerkingen) van adjuvante therapie groter kan zijn dan het overlevingsvoordeel.<sup>17</sup>

In de Nederlandse richtlijn wordt nivolumab eveneens aanbevolen bij stadium IIIB/IIIC (AJCC 7de editie).<sup>18</sup> Voor stadium IIIA met SN  $\geq$  1mm of hoger kunnen in aanmerking komen voor pembrolizumab en dabrafenib-trametinib (de laatste sluismiddel). Voor de groep patiënten met een melanoom stadium IIIA met een tumorload in de schildwachtklier <1 mm worden geen aanwijzingen gegeven voor adjuvante therapie, waaronder nivolumab.

**Zorginstituut Nederland**  
Zorg II

**Datum**  
31 augustus 2020

**Onze referentie**  
2020036716

---

vooraanstaande kankercentra in de Verenigde Staten, die zich toelagen op patiëntenzorg, onderzoek en onderwijs.

<sup>17</sup> NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology Cutaneous Melanoma, Version 2.2019:

<https://nccn.org/view/journals/inccn/17/4/article-p367.xml>

<sup>18</sup> Uit de Nederlandse behandelrichtlijn Melanoom, versie 3.0 <https://www.oncoline.nl/melanoom>, Utrecht (update module Adjuvante systemische behandeling na initiële behandeling, oncoline december 2019)

## Bijlage 2. Nederlandse en buitenlandse richtlijnen

Zorginstituut Nederland  
Zorg II

### Richtlijn melanoom (2019)<sup>9</sup>

De nieuwe richtlijn beschrijft dat patiënten die ziektevrij zijn na een resectie van een hoog risico stadium III/IV melanoom in aanmerking komen voor adjuvante behandeling. Adjuvante therapie geeft een langere ziektevrije overleving en zou daarom van toegevoegde waarde kunnen zijn in de behandeling van patiënten na complete resectie van stadium III (vanaf stadium IIIA met SN > 1mm) /IV melanoom. Het is nog niet aangetoond of dit leidt tot een overall survival voordeel. Of de patiënt adjuvant behandeld wordt met systemische therapie hangt van de behandeld arts en de patiënt af (gezamenlijke besluitvorming). De patiënten zullen een afweging moeten maken of de impact van een adjuvante behandeling voldoende meerwaarde voor hen heeft, afgewogen tegen de bijwerkingen en ook de kans op overbehandeling. De richtlijn spreekt geen voorkeur uit van adjuvante doelgericht versus immunotherapie bij BRAF gemuteerde melanoom patiënten vanwege het gebrek aan direct vergelijkende head-to-head studies.

### **Datum**

31 augustus 2020

### **Onze referentie**

2020036716

### Adviezen commissie BOM<sup>7</sup>

Eind 2018 heeft de commissie BOM (cieBOM) van de Nederlandse Vereniging voor Medische Oncologie (NVMO) een voorlopig positief advies gegeven voor het toepassen van nivolumab bij stadium IIIB, IIIC of IV melanoom na volledige chirurgische resectie. Tevens is een voorlopig positief oordeel voor de adjuvante behandeling met dabrafenib + trametinib afgegeven bij patiënten met een BRAFV600E- of BRAF-V600K-gemuteerd stadium III melanoom na volledige chirurgische behandeling. In april 2019 heeft de cieBOM een voorlopig positief advies gegeven voor het toepassen van pembrolizumab bij patiënten met een stadium III melanoom na volledige chirurgische behandeling. De definitieve adviezen van de cieBOM over de bovenstaande 3 systemische therapieën volgen wanneer de gegevens over de algehele overleving matuur zijn.

### Consensus hoogrisicomelanoom WIN-O<sup>8</sup>

In een consensusdocument van de Werkgroep Immunotherapie Nederland voor Oncologie) wordt de beschikbare behandelopties weergegeven voor de adjuvante behandeling van het hoogrisicomelanoom. Patiënten met een compleet geresecteerd stadium IIIB, IIIC of IV melanoom (ongeacht BRAF-mutatie) komen in aanmerking voor adjuvante behandeling met nivolumab gedurende 1 jaar. Patiënten met een stadium IIIA (SN tumor burden ten minste  $\geq 1$  mm), IIIB of IIIC (7th AJCC Cancer Staging Manual) BRAF-V600-gemuteerd melanoom komen, na volledige resectie (SN of klierdissectie), in aanmerking voor adjuvante behandeling met dabrafenib-trametinib gedurende 1 jaar. Bij het BRAF gemuteerde melanoom wordt geen voorkeur uitgesproken voor een van de twee behandelingen. Over pembrolizumab staat niets vermeld in het consensusdocument.

### ESMO (2019)<sup>10</sup>

De richtlijn erkent nivolumab, pembrolizumab (beide PD1 remmers) en dabrafenib-trametinib (doelgerichte therapie) als mogelijke adjuvante behandeling bij stadium IIIA (lymfekliermetastasen  $\geq 1.0$  mm), B en C voor het BRAF gemuteerd melanoom. Ipilimumab heeft vanwege een lagere werkzaamheid en hogere toxiciteit geen plaats in de adjuvante behandeling van melanoom. Bij het BRAF wild type (geen BRAF mutatie) kunnen PD1-remmers worden ingezet. Bij BRAF gemuteerd melanoom kunnen zowel PD-1 remmers als dabrafenib/trametinib

worden ingezet. De keuze voor de behandeling moet per patiënt worden gemaakt (gezamenlijke besluitvorming).

**Zorginstituut Nederland**  
Zorg II

NCCN richtlijn (2019)<sup>18</sup>

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

**Datum**  
31 augustus 2020

**Onze referentie**  
2020036716

**Bijlage 3****Tabel 1.** Resultaten zoekstrategie

<u>Publicatie</u>	<u>Reden van exclusie</u>
<u>Zimmer (2020)</u> Adjuvant Nivolumab Plus Ipilimumab or Nivolumab Monotherapy Versus Placebo in Patients With Resected Stage IV Melanoma With No Evidence of Disease (IMMUNED): A Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 2 Trial	Betreft stadium IV melanoom patiënten
<u>Yokota (2019)</u> Adjuvant therapy with nivolumab versus ipilimumab after complete resection of stage III/IV melanoma: Japanese subgroup analysis from the phase 3 CheckMate 238 study	Betreft stadium IIIb, IIIc en IV melanoom patiënten; kleine Japanse subgroep (n=56) van Checkmate 238 studie
<u>Rozeman (2019)</u> Identification of the Optimal Combination Dosing Schedule of Neoadjuvant Ipilimumab Plus Nivolumab in Macroscopic Stage III Melanoma (OpACIN-neo): A Multicentre, Phase 2, Randomised, Controlled Trial	Gaat over neoadjuvante setting; macroscopische stadium III
<u>Blank (2018)</u> Neoadjuvant Versus Adjuvant Ipilimumab Plus Nivolumab in Macroscopic Stage III Melanoma	Betreft macroscopisch stadium III; niet de juiste vergelijking
<u>Amaria (2018)</u> Neoadjuvant Immune Checkpoint Blockade in High-Risk Resectable Melanoma	Gaat over neoadjuvante setting; fase II; n=23; vanaf stadium IIIB
<u>Weber (2017)</u> Adjuvant Nivolumab Versus Ipilimumab in Resected Stage III or IV Melanoma (Checkmate 238)	Betreft patiënten met melanoom stadium IIIB, IIIC of IV (NB: 2 personen die gerandomiseerd waren naar de nivolumab arm hadden een ander stadium; niet vermeld welk stadium dit is)
<u>Gibney (2014)</u> Safety, Correlative Markers, and Clinical Results of Adjuvant Nivolumab in Combination With Vaccine in Resected High-Risk Metastatic Melanoma	Betreft patiënten met stadium IIIC en IV; interventie is nivolumab plus multipeptide vaccin