



DMTR

DUTCH MELANOMA
TREATMENT REGISTRY

Geneesmiddelenevaluatie voor gemetastaseerd melanoom, de DMTR, een lust of een last?

Prof.dr.ir. Koos van der Hoeven

Hoofd Afdeling Medische Oncologie Radboudumc

Voorzitter DMTR

Congres GGG 19 april 2018

Belangenverstrengeling

- Geen betaalde nevenfuncties
- Bestuurslid DICA



DMTR

DUTCH MELANOMA
TREATMENT REGISTRY

Historie

- 2012 nieuwe medicijnen tegen melanoom
- Ipilimumab immunotherapie
- Potentieel ernstige bijwerkingen
- Vemurafenib, targeted therapy, nieuw concept bij melanoom
- Ipilimumab nieuw tijdperk in prijs, vemurafenib ook niet goedkoop



Registratie en vergoeding

- Registratie Europees
- Opname in het verzekerde pakket na advies CVZ/ZINL
- Beroepsgroep geeft advies via Commissie BOM
- Zorgverzekeringswet: patiënt heeft recht op behandeling volgens de stand der wetenschap en praktijk

DMTR

DUTCH MELANOMA
TREATMENT REGISTRY



Besluit Minister VWS

- Augustus 2012
- Vemurafenib en ipilimumab vergoed onder twee voorwaarden
- Behandeling vindt plaats in beperkt aantal centra
- Van alle patiënten met een gemetastaseerd melanoom wordt een register bijgehouden , aan de hand daarvan wordt over 3 – 4 jaar herbeoordeling gedaan



Doelmatigheidsonderzoek

- In 2012 standaard bij (dure) nieuwe geneesmiddelen
- Voorwaardelijke toelating tot het verzekerde pakket
- Herbeoordeling 3 of 4 jaar na toelating T=4

DMTR

DUTCH MELANOMA
TREATMENT REGISTRY

Waarom doelmatigheidsonderzoek?

- Registratiestudie heeft scherp omlijnde in- en exclusiecriteria
- Hoe gaat het in de algemene praktijk?
- Krijgt iedere patiënt het medicament dat hem toekomt?
- Hoe gaat het met patiënten die niet aan de in- en exclusiecriteria van de registratiestudie voldoen?

DMTR

DUTCH MELANOMA
TREATMENT REGISTRY

Waarom doelmatigheidsonderzoek?

- Wordt er tijdig gestopt met de behandeling?
- Zijn er andere bijwerkingen dan in de registratiestudie? Door artsen of door patiëntenmix?
- Hoe zijn de kosten van de behandeling in vergelijking met de effectiviteit?

DMTR

DUTCH MELANOMA
TREATMENT REGISTRY

Pitfalls en meevallers bij opzetten DMTR

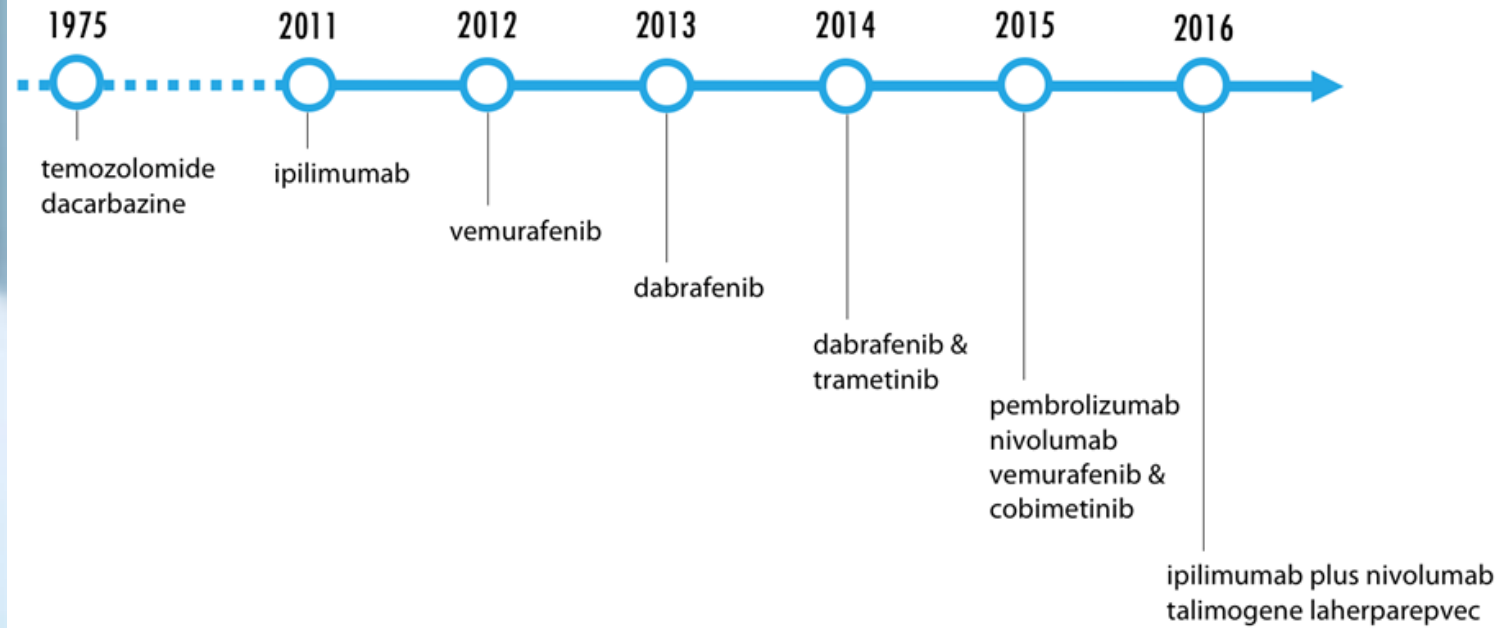
- Kleine patiëntengroep, 800 nieuwe patiënten per jaar
- Er was geen zinvolle andere behandeling voor handen
- Centralisatie in 14 ziekenhuizen, medicatie werd in andere ziekenhuizen niet vergoed



DMTR

DUTCH MELANOMA
TREATMENT REGISTRY

Therapeutisch arsenaal

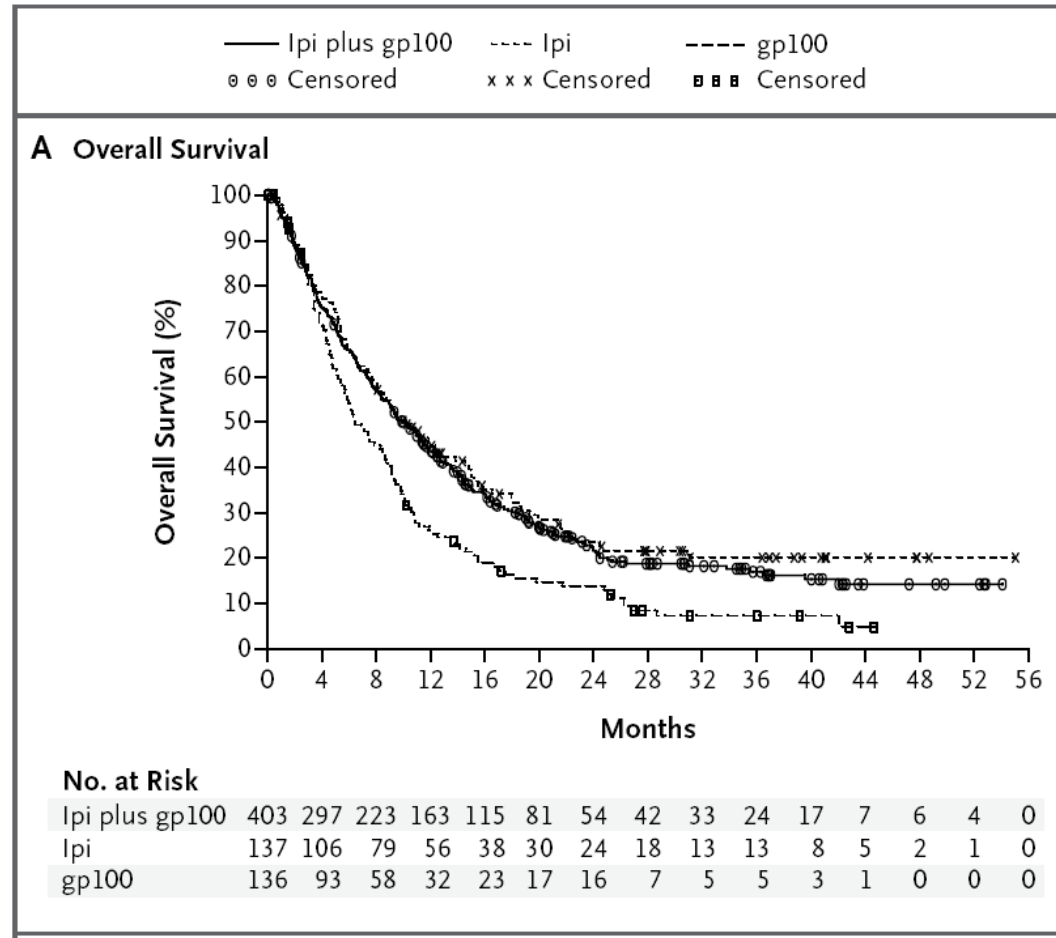


DMTR

DUTCH MELANOMA
TREATMENT REGISTRY

Resultaten van ipillimumab behandeling, Hodi et al, NEJM

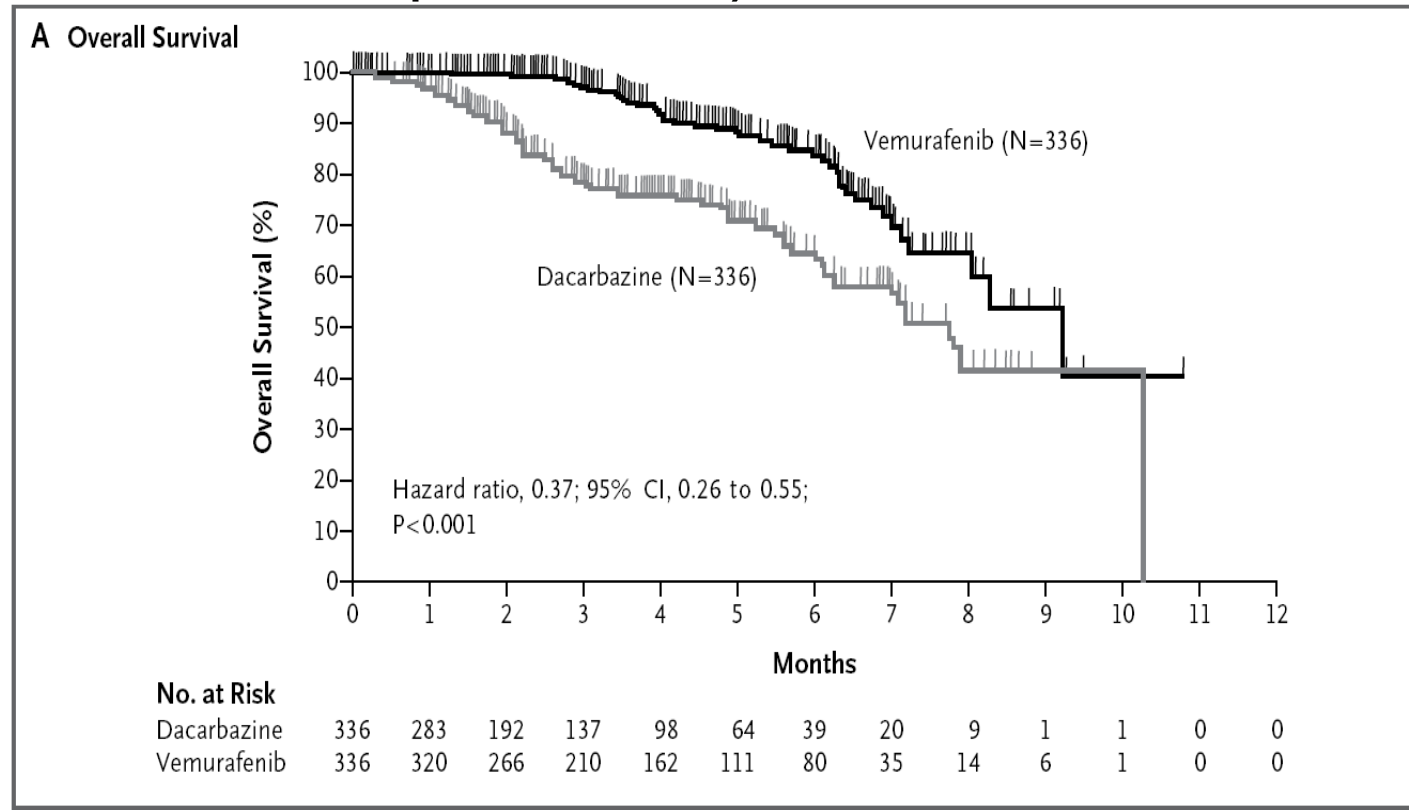
2010



-Mediane OS Ipi + gp100 vs Ipi alleen vs gp100 alleen: 10.0 mnd vs 10.1 vs 6.4 mnd

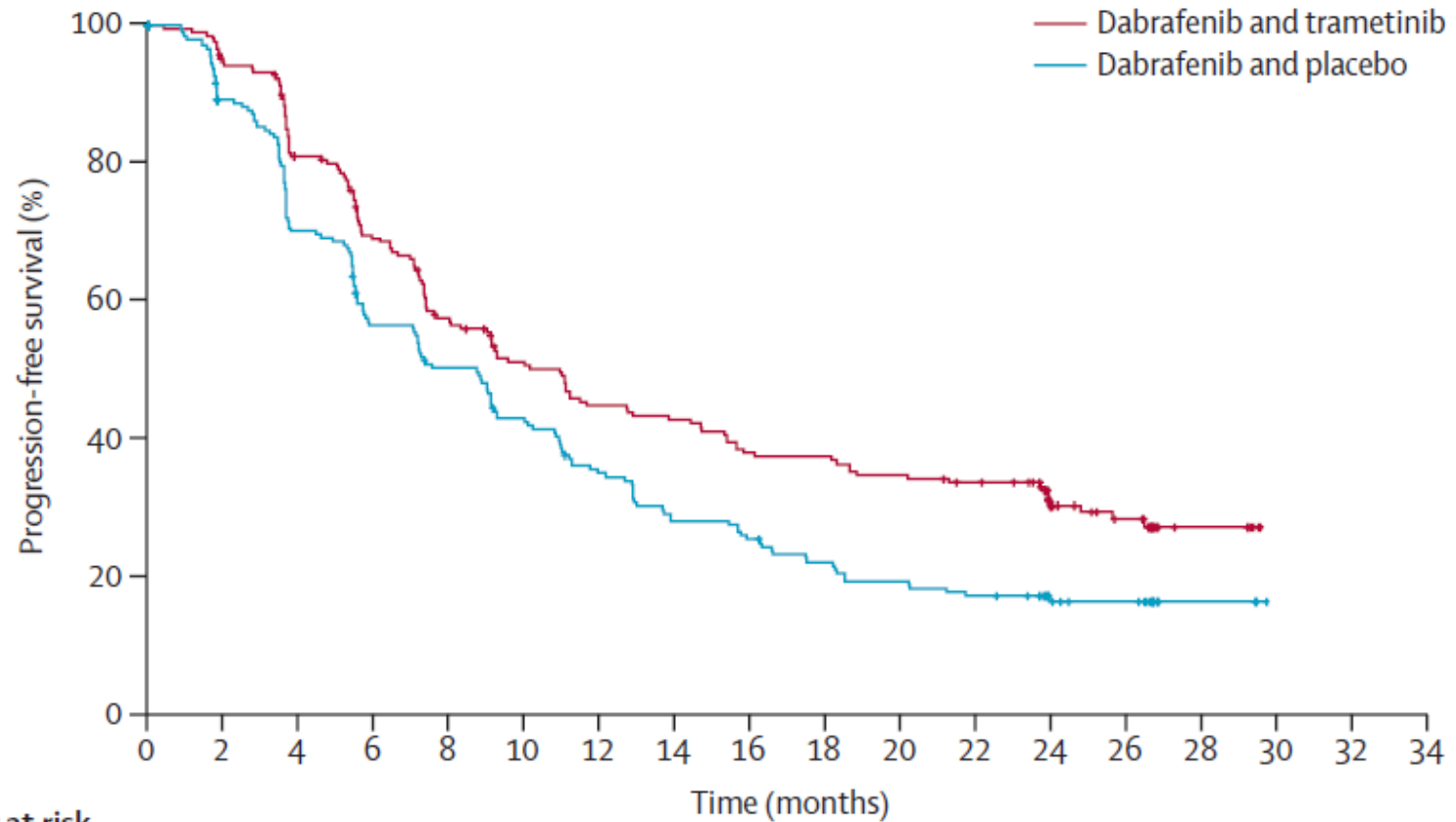
-2-jaars overleving voor Ipi alleen vs gp100 alleen: 23.5% vs 13.7%

Resultaten vemurafenib, Chapman et al, NEJM 2011



Combinatie BRAF/MEK remmer

(Long GV, Lancet 2015)

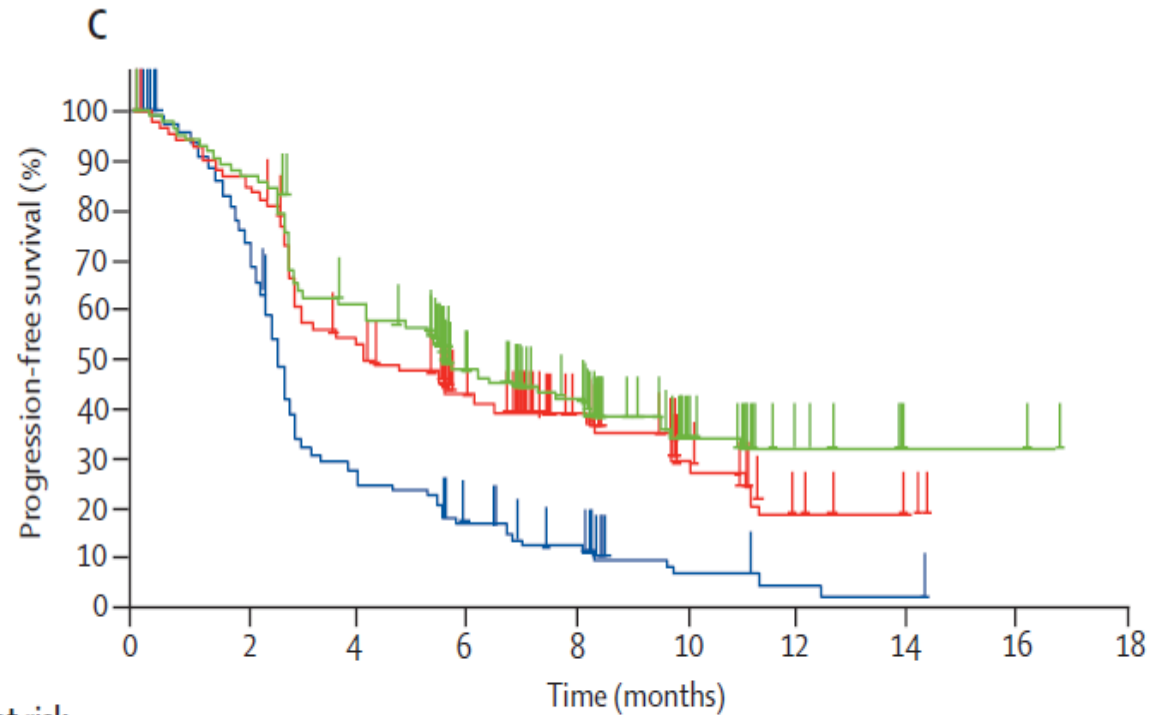


DMTR r at risk

DUTCH MELANOMA
TREATMENT REGISTRY

Anti PD-1 na ipilimumab, Ribas et al

Lancet Oncology



	Number at risk									
	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18
Pembrolizumab 2 mg/kg	180	152	94	64	36	15	5	2	0	0
Pembrolizumab 10 mg/kg	181	156	107	69	50	19	7	2	2	0
Chemotherapy	179	128	47	26	15	4	2	1	0	0

DMTR

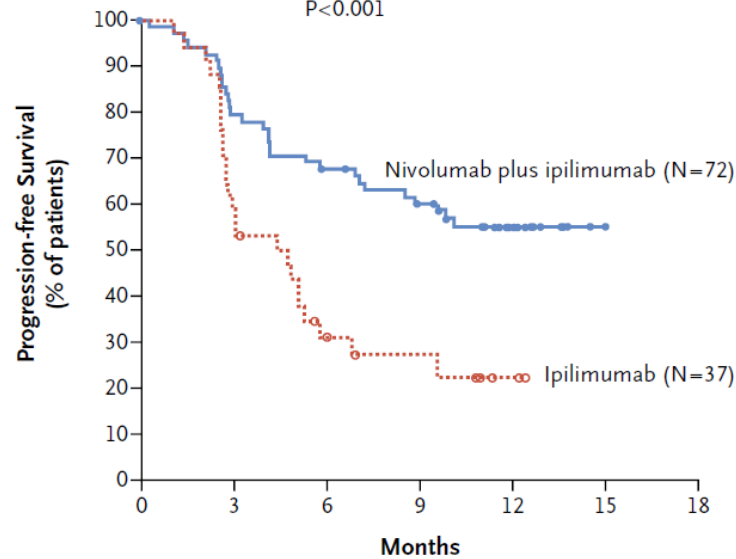
DUTCH MELANOMA
TREATMENT REGISTRY

ORIGINAL ARTICLE

Nivolumab and Ipilimumab versus Ipilimumab in Untreated Melanoma

Michael A. Postow, M.D., Jason Chesney, M.D., Ph.D., Anna C. Pavlick, D.O., Caroline Robert, M.D., Ph.D., Kenneth Grossmann, M.D., Ph.D., David McDermott, M.D., Gerald P. Linette, M.D., Ph.D., Nicolas Meyer, M.D., Jeffrey K. Giguere, M.D., Sanjiv S. Agarwala, M.D., Montaser Shaheen, M.D., Marc S. Ernstoff, M.D., David Minor, M.D., April K. Salama, M.D., Matthew Taylor, M.D., Patrick A. Ott, M.D., Ph.D., Linda M. Rollin, Ph.D., Christine Horak, Ph.D., Paul Gagnier, M.D., Ph.D., Jedd D. Wolchok, M.D., Ph.D., and F. Stephen Hodi, M.D.

	Death or Disease Progression <i>no. of patients/total no.</i>	Median Progression-free Survival <i>mo (95% CI)</i>
Nivolumab plus Ipilimumab	30/72	NR
Ipilimumab	25/37	4.4 (2.8–5.7)
Hazard ratio, 0.40 (95% CI, 0.23–0.68) P<0.001		



No. at Risk	0	3	6	9	12	15	18
Nivolumab plus ipilimumab	72	54	45	38	20	1	0
Ipilimumab	37	20	9	6	2	0	0

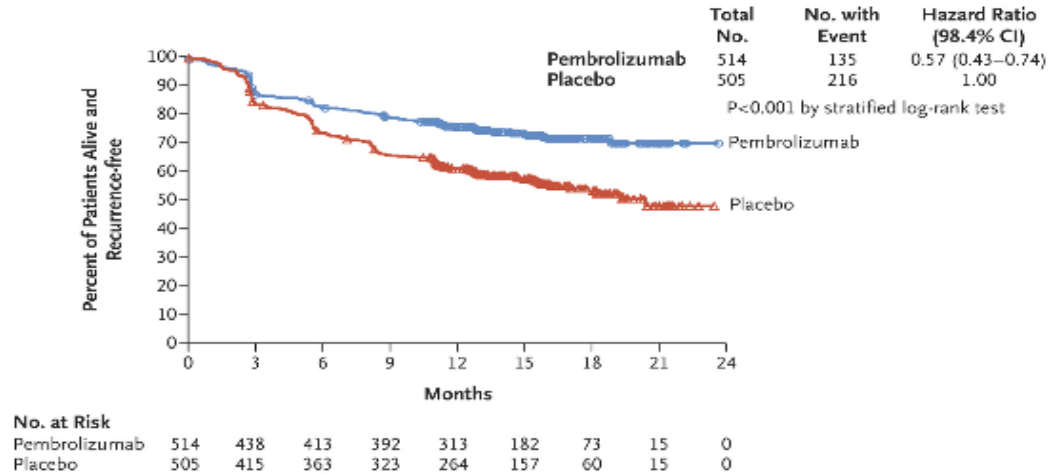
DMTR

DUTCH MELANOMA
TREATMENT REGISTRY

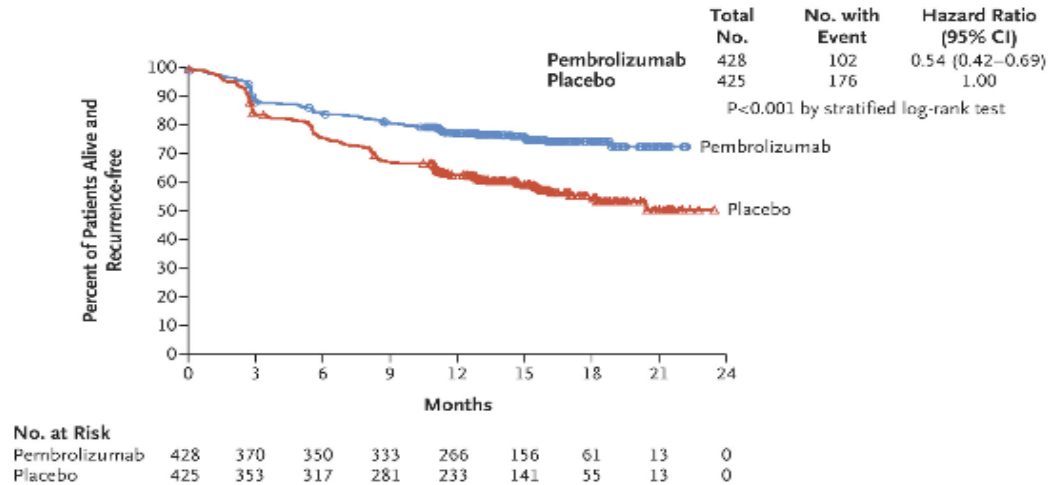
Adjuvante therapie

Eggermont A, NEJM 2018

A Overall Intention-to-Treat Population



B Patients with PD-L1–Positive Tumors



DMTR

DUTCH MELANOMA
TREATMENT REGISTRY



Wat wordt er geregistreerd in de DMTR?

- Datum entry, stadium, histologie, moleculaire diagnostiek, voorgeschiedenis, comorbiditeit, medicatie
- Episodes van behandeling, duur van behandeling, complicaties, reden stoppen behandeling, progressievrije overleving, tijd tot nieuwe behandeling
- Overall survival
- Kosten van behandeling
- PROM's

DMTR

DUTCH MELANOMA
TREATMENT REGISTRY



ELSEVIER

Available online at www.sciencedirect.com

ScienceDirect

journal homepage: www.elsevier.com/locate/ejoc

Original Research

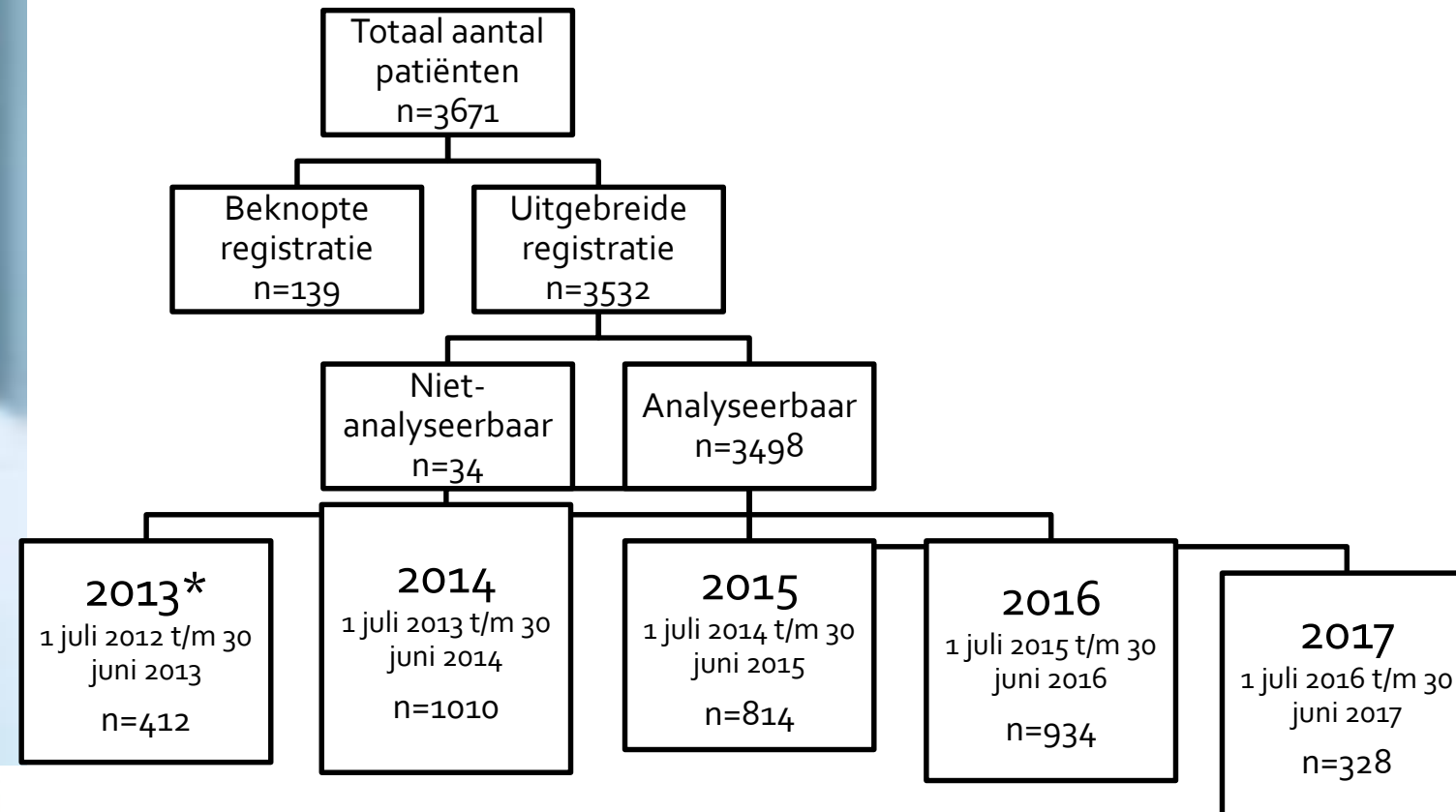
Dutch Melanoma Treatment Registry: Quality assurance in the care of patients with metastatic melanoma in the Netherlands

Anouk Jochems ^{a,1}, Maartje G. Schouwenburg ^{a,1}, Brenda Leeneman ^b, Margreet G. Franken ^b, Alfons J.M. van den Eertwegh ^c, John B.A.G. Haanen ^d, Hans Gelderblom ^a, Carin A. Uyl-de Groot ^b, Maureen J.B. Aarts ^e, Franchette W.P.J. van den Berkmortel ^f, Willeke A.M. Blokx ^g, Mathilde C. Cardous-Ubbink ^h, Gerard Groenewegen ⁱ, Jan Willem B. de Groot ^j, Geke A.P. Hospers ^k, Ellen Kapiteijn ^a, Rutger H. Koornstra ^l, Wim H. Kruit ^m, Marieke W. Louwman ^h, Djura Piersma ⁿ, Rozemarijn S. van Rijn ^o, Albert J. ten Tije ^p, Gerard Vreugdenhil ^q, Michel W.J.M. Wouters ^r, Jacobus J.M. van der Hoeven ^{a,*}

DMTR

DUTCH MELANOMA
TREATMENT REGISTRY

Aantal geregistreerde patiënten in de DMTR



DMTR

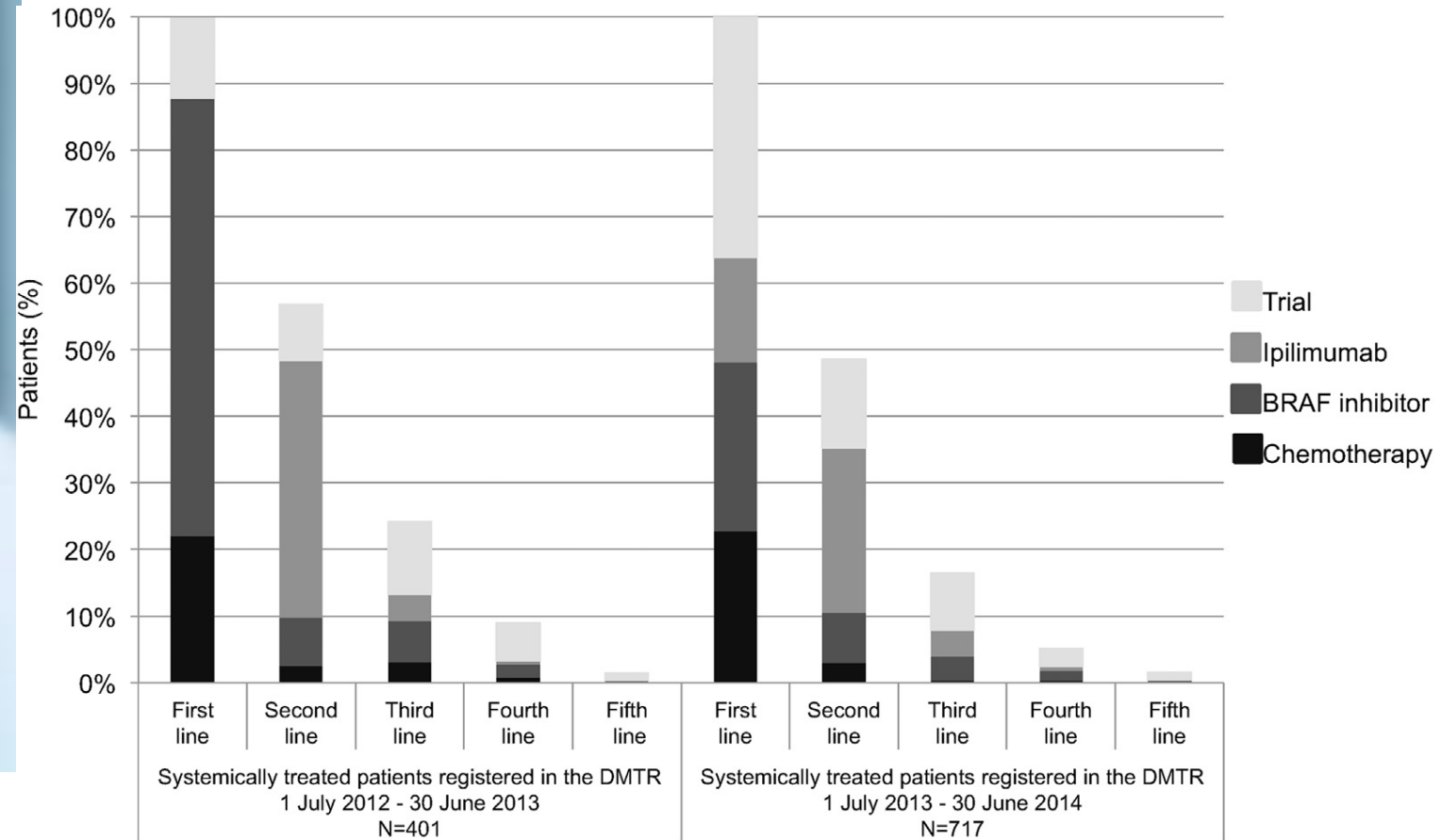
DUTCH MELANOMA
TREATMENT REGISTRY

Verandering in behandelpatronen



DMTR

DUTCH MELANOMA
TREATMENT REGISTRY

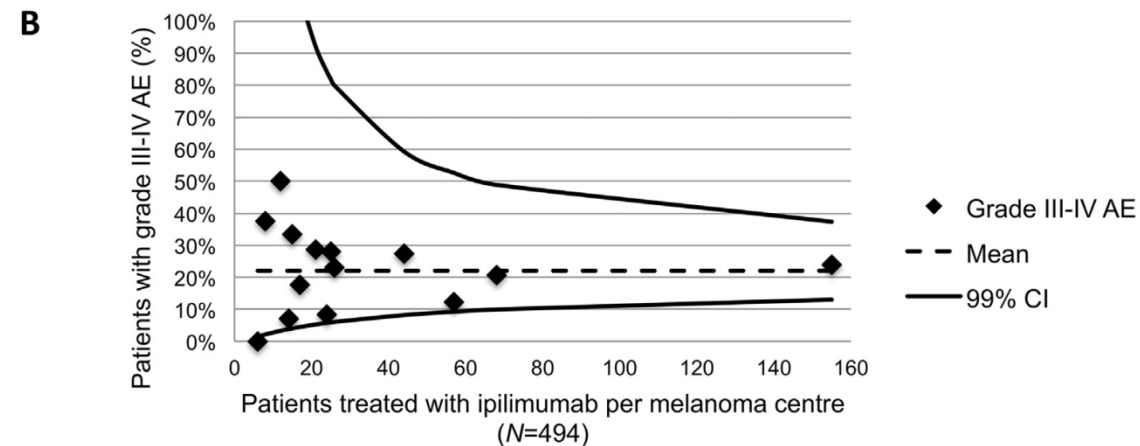
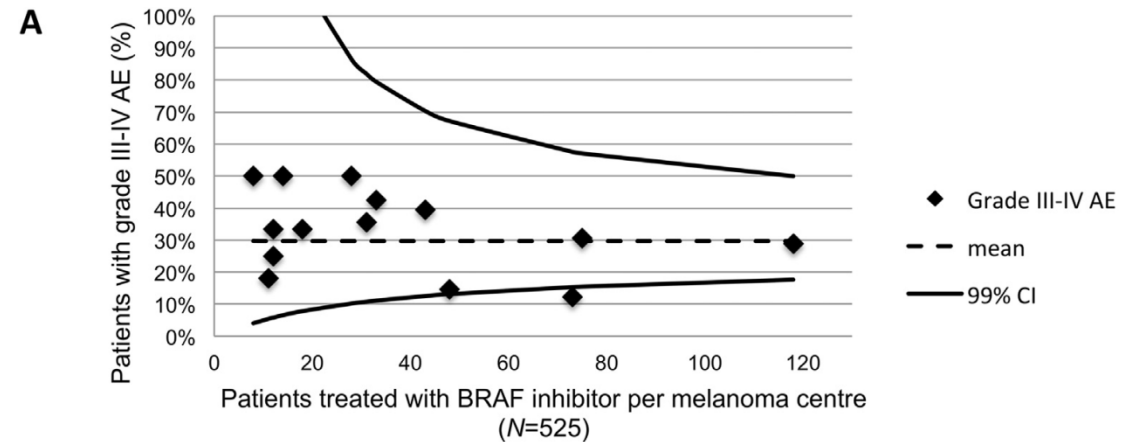


Hoe gaat het met de bijwerkingen in de verschillende centra?

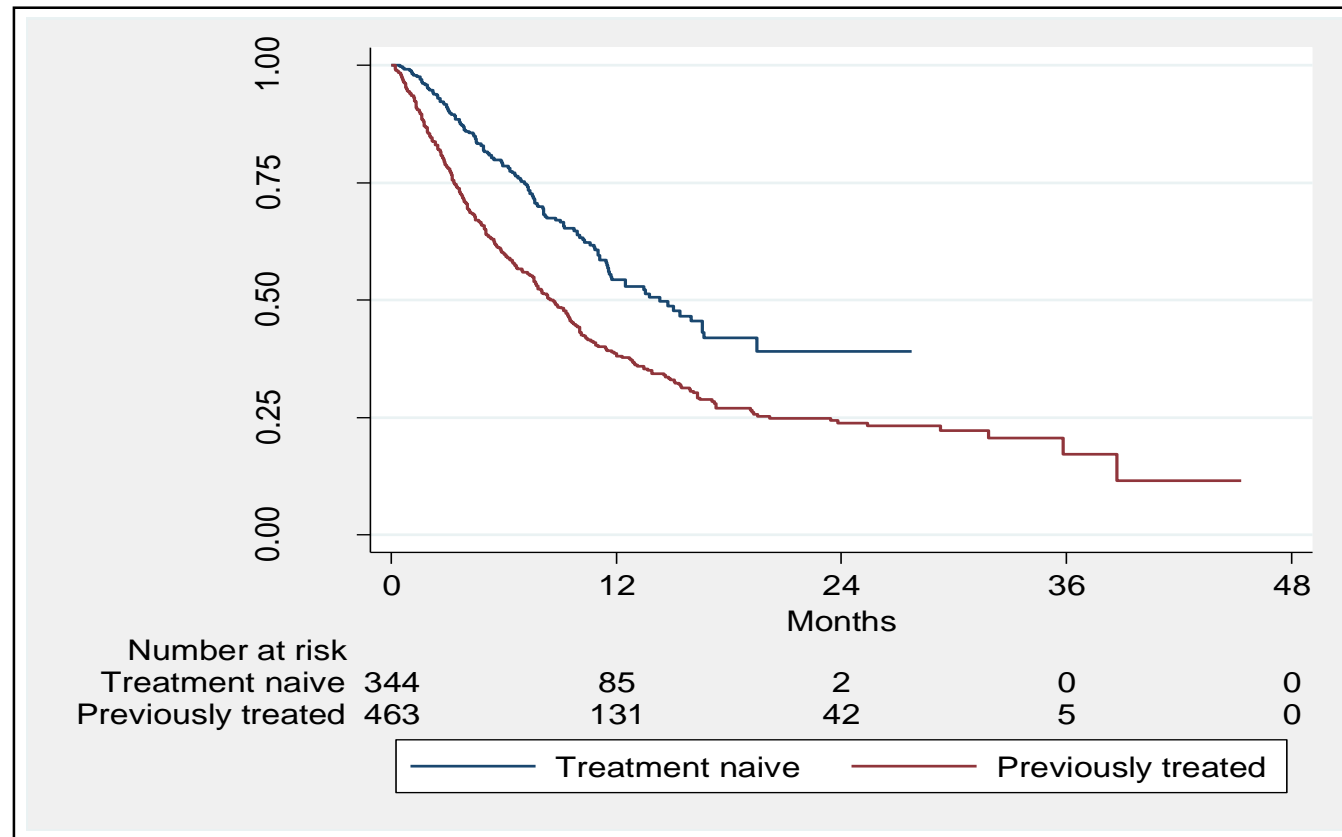


DMTR

DUTCH MELANOMA
TREATMENT REGISTRY



Resultaten van ipilimumab in real world



DMTR

DUTCH MELANOMA
TREATMENT REGISTRY



Conclusies ten aanzien van ipilimumab

- Behandeling heeft zich snel aangepast aan de veranderde indicaties
- Bijwerkingen hanteerbaar, geen toxische doden
- Ondanks ruimere indicatiestelling overall survival bijna gelijk aan die in registratiestudie

DMTR

DUTCH MELANOMA
TREATMENT REGISTRY

Wat gebeurt er met de gegevens uit de DMTR?

- Terugkoppeling gegevens aan farma
- Terugkoppeling aan centra
- Indicatoren
- Jaarrapportage via DICA
- Doelmatigheidsrapport T=4 ipilimumab
- Presentaties ESMO, ECCO, iSPOR
- Analyses via wetenschappelijke cie
- 4 Promovendi
- Terugkoppeling aan het ZIN

DMTR

DUTCH MELANOMA
TREATMENT REGISTRY

Rapportage aan Zorginstituut Nederland



DMTR

DUTCH MELANOMA
TREATMENT REGISTRY



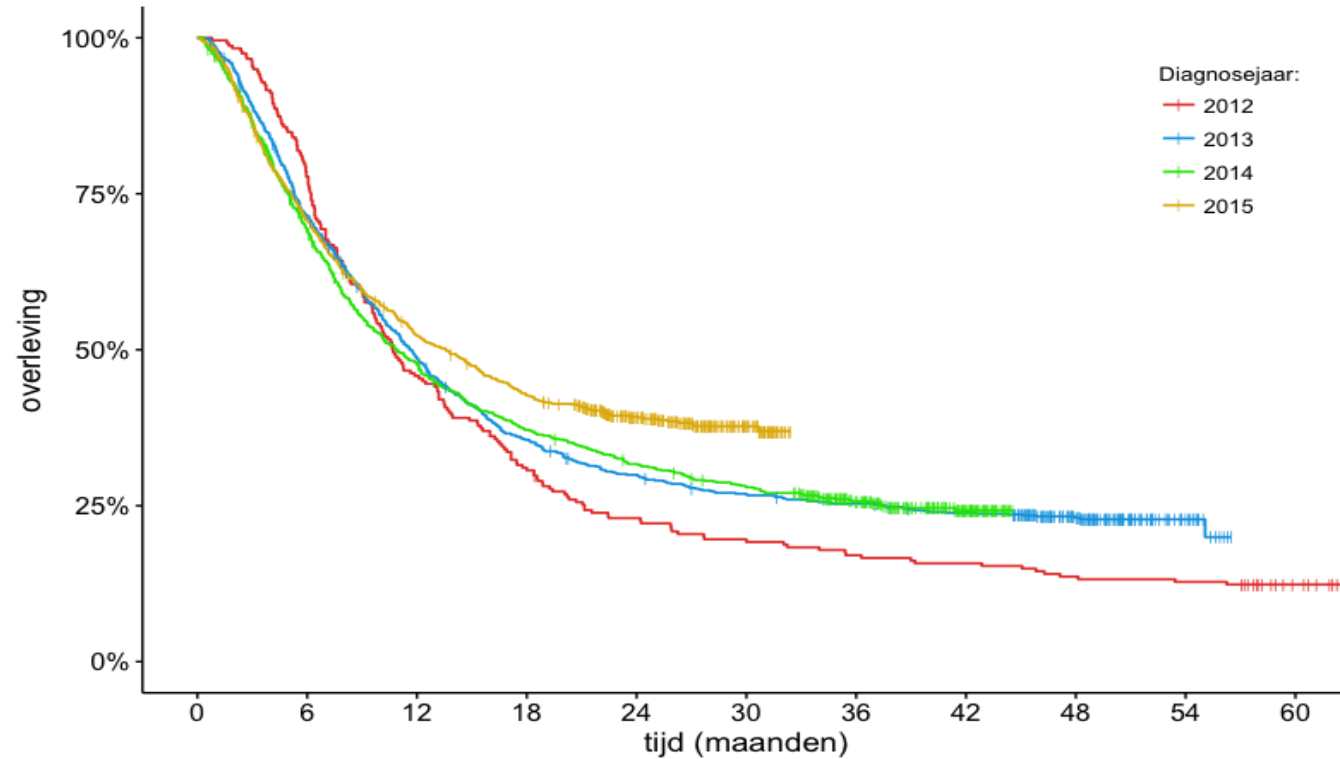
Rapportage ten behoeve van:

ZORGINSTITUUT NEDERLAND

Indicatiebrede evaluatie geneesmiddelen melanoom

DEFINITIEVE VERSIE

Overleving



Diagnosejaar:

	aantallen 'at risk'										
	0	6	12	18	24	30	36	42	48	54	60
2012	238	185	109	73	54	46	40	37	32	30	16
2013	797	564	378	275	229	203	191	177	100	18	0
2014	811	551	379	293	248	217	145	47	0	0	0
2015	911	638	466	379	238	61	0	0	0	0	0

tijd (maanden)

DMTR

DUTCH MELANOMA
TREATMENT REGISTRY

Conclusies DMTR

- Centralisatie snel en effectief tot stand gekomen
- Alle patiënten kunnen in aanmerking komen voor nieuwe behandelingen
- Toxiciteit is goed opgevangen
- In real life bijna net zo goede resultaten van ipilimumab, van vemurafenib wat minder
- Nog veel meer data volgen

DMTR

DUTCH MELANOMA
TREATMENT REGISTRY

DMTR, een lust of een last?

- De lasten:
 - ZONMW startsubsidie € 200.000,-
 - Farma (Roche, BMS, Novartis, MSD) € 500.000,-
 - IKNL 2016 2 registratieuren per patiënt
 - Veel werk voor melanoomdokters in de centra
- De lusten:
 - Heel veel informatie over real world
 - Alle patiënten hebben behandeling gehad
 - Richtlijnontwikkeling

DMTR

DUTCH MELANOMA
TREATMENT REGISTRY

Doorgaan met registreren?

- DMTR ja, misschien ook uitbreiden voor stadium 3
- Melanoompopulatie relatief klein
- Registratielast 6 uur per patient
- Aansluiten bij reeds bekende informatie
- Indien onderzoek ook met weefsel, toestemming patient noodzakelijk
- Uitbreiden met patientervaringen



DMTR

DUTCH MELANOMA
TREATMENT REGISTRY

Met dank aan

- DICA
- IKNL
- NVMO
- iMTA
- Onderzoekers Anouk Jochems, Maartje Schouwenburg, Michiel van Zeijl
- Melanoomcentra
- Bestuur DMTR
- ZONMw



DMTR

DUTCH MELANOMA
TREATMENT REGISTRY