

# Encorafenib en binimetinib als doelgerichte behandeling voor niet-resectabel of gemetastaseerd BRAF-gemuteerd melanoom

## Inleiding

De behandeling van het niet-resectabel of gemetastaseerd melanoom is in de laatste jaren sterk verbeterd door het beschikbaar komen van middelen gericht op het MAPK-sigtaalpad en immuuntherapie gericht op de T-cel; de zogenaamde checkpointremmers.

In de eerste lijn zijn zowel combinatiebehandeling met BRAF- en MEK-remmers als behandeling met checkpointremmers (nivolumab, ipilimumab, pembrolizumab) valide keuzes als het gaat om een gemetastaseerd melanoom met een BRAF-V600E- of BRAF-V600K-mutatie. Bij ongeveer de helft van alle patiënten met een melanoom heeft de tumor een dergelijke mutatie. Op dit moment zijn combinatiebehandelingen met de BRAF- en MEK-remmers dabrafenib-trametinib en vemurafenib-cobimetinib geregistreerd voor patiënten met een BRAF-V600E- of BRAF-V600K-gemuteerd gemetastaseerd melanoom. Kenmerkend voor deze combinatiebehandelingen is dat respons in het algemeen snel optreedt en dat in de eerste lijn bij ongeveer 70 procent van de patiënten een partiële dan wel complete remissie kan worden vastgesteld. Het bijwerkingenprofiel van beide combinaties komt redelijk overeen. Bij de combinatie dabrafenib-trametinib worden koorts/rillingen relatief vaak gezien, terwijl bij vemurafenib-cobimetinib de huidtoxiciteit en fototoxiciteit meer op de voorgrond staan. Beide combinaties zijn in februari 2016 positief beoordeeld door de commissie BOM.<sup>1-2</sup>

In de hier te bespreken COLUMBUS-studie worden de BRAF-remmer encorafenib en de MEK-remmer binimetinib onderzocht. Hierbij wordt deze combinatie vergeleken met encorafenib-monotherapie en vemurafenib-monotherapie.<sup>3</sup>

## 1. Kankersoort en lijn van behandeling

In deze studie werd combinatiebehandeling met encorafenib en binimetinib vergeleken met monotherapie encorafenib en monotherapie vemurafenib als behandeling bij patiënten met een niet-resectabel of gemetastaseerd melanoom met een BRAF-V600E- of BRAF-V600K-mutatie.

## 2. Vergelijking met de referentiebehandeling in Nederland

In Nederland is combinatiebehandeling met een BRAF- en MEK-remmer (dabrafenib-trametinib of vemurafenib-cobimetinib) een standaard behandeloptie in de eerste lijn bij patiënten met gevorderd melanoom met een BRAF-V600-mutatie. De vergelijking met BRAF-remmermonotherapie is acceptabel aangezien dit ten tijde van de studie standaard was.

## 3. Methode en kwaliteit van de studie

COLUMBUS is een gerandomiseerde fase III-studie (open label) voor patiënten met een stadium IIIb, IIIc of IV melanoom volgens de zevende editie van de *AJCC Cancer* →

*Staging Manual.* Om voor inclusie in aanmerking te komen dienden patiënten 18 jaar of ouder te zijn, een ECOG-performancescore van 0 of 1 en een melanoom met een BRAF-V600E- of BRAF-V600K-mutatie te hebben. Zij mochten geen eerdere behandeling hebben gehad behoudens immuuntherapie. Patiënten met behandelde hersenmetastasen mochten deelnemen aan de studie. Patiënten met een uveamelanoom of mucosaal melanoom of met een eerdere systemische behandeling met een BRAF- of MEK-remmer of chemotherapie werden geëxcludeerd.

Patiënten werden 1:1:1 gerandomiseerd tussen behandeling met encorafenib eenmaal daags 450 mg en binimetinib tweemaal daags 45 mg (encorafenib plus binimetinib-groep = BRAF plus MEK) en encorafenib 1 maal daags 300 mg (encorafenib-groep = BRAF-monotheapie) en vemurafenib twee maal daags 960 mg (vemurafenib-groep = BRAF monotheapie). De randomisatie werd gestratificeerd naar AJCC-stadium (IIIB, IIIC, IVM1a, IVM1b or IVM1c), ECOG-performancescore (0 of 1), BRAF-mutatiestatus (ja versus nee) en voorafgaande immuuntherapie (ja of nee).

Het primaire eindpunt van de studie was progressievrije overleving (PFS) bepaald na onafhankelijke centrale beoordeling van de combinatiegroep versus de vemurafenib-groep.

Het belangrijkste secundaire eindpunt was PFS van de combinatiegroep versus de encorafenib-groep. Het secundaire eindpunt werd alleen geanalyseerd als het primaire eindpunt positief was. Andere secundaire eindpunten waren PFS van de encorafenib-groep versus de vemurafenib-groep, respons, OS, kwaliteit van leven, doelmatigheid, farmacokinetiek, veiligheid en bijwerkingenprofiel.

Responsevaluatie werd in de eerste 2 jaar na randomisatie elke 8 weken en daarna elke 12 weken verricht middels CT beoordeeld volgens *RECIST 1.1*. Bijwerkingen werden geëvalueerd volgens *CTCAE v4.03*. Er werd centrale BRAF-mutatie-analyse verricht met de THxID-BRAF-test van bioMérieux Clinical Diagnostics.

Een steekproef van 576 patiënten werd nodig geacht voor een finale analyse van PFS voor het primaire eindpunt (PFS encorafenib plus binimetinib-groep versus vemurafenib-groep) en belangrijkste secundaire eindpunt (PFS encorafenib plus binimetinibgroep versus encorafenibgroep). De drijfveer voor het aantal proefpersonen was het secundaire eindpunt PFS in de encorafenib plus binimetinib-groep versus de PFS in de encorafenib-groep. Er waren 191 PFS-events nodig om met een eenzijdige alfa van 2,5 procent en met 80 procent

power een *hazard ratio* (HR) van 0,667 vast te kunnen stellen. Voor de primaire vergelijking (PFS encorafenib plus binimetinib-groep versus vemurafenib-groep) waren 145 PFS-events nodig om met een eenzijdige alfa van 2,5 procent en met 90 procent power een HR van 0,58 vast te kunnen stellen.

#### 4. Effectiviteit van de behandeling afgezet tegen de bijwerkingen en impact van de behandeling

Tussen 30 december 2013 en 10 april 2015 werden 577 patiënten geïnccludeerd vanuit 162 centra in 28 landen.

Er waren 192 patiënten in de encorafenib plus binimetinib-groep, 194 patiënten in de encorafenib-groep en 191 patiënten in de vemurafenib-groep. De uitgangskarakteristieken van de behandelgroepen waren grotendeels vergelijkbaar.

Bijna twee derde van de patiënten had stadium IVM1c ziekte en 45 procent had metastasen in 3 of meer organen.

In totaal 30 procent van de patiënten had eerder immuuntherapie gehad (25 procent interferon of interleukinen en 5 procent een checkpointremmer). Ten tijde van de *data-cutoff* was de behandeling nog gaande bij een deel van de patiënten (35 procent in de encorafenib plus binimetinib-groep, 24 procent in de encorafenib-groep en 14 procent in de vemurafenib-groep).

Ten tijde van de *data-cutoff* waren er 98 PFS-events in de encorafenib plus binimetinib-groep, 96 events in de encorafenib-groep en 106 events in de vemurafenib-groep. De mediane follow-up was 16,6 maanden.

De PFS was langer in de encorafenib plus binimetinib-groep (14,9 maanden; 95%-BI: 11,0-18,5) dan in de encorafenib-groep (9,6 maanden; 95%-BI: 7,5-14,8) of de vemurafenib-groep (7,3 maanden; 95%-BI: 5,6-8,2). Het primaire eindpunt – PFS in de encorafenib plus binimetinib-groep versus PFS

Encorafenib en binimetinib als doelgerichte behandeling voor lokaal uitgebreid of gemetastaseerd BRAF-gemuteerd melanoom	
Zorginstituut Nederland	niet beoordeeld
add-on	beschikbaar
totale behandelkosten	€ 163.761

<b>Palliatief, effectiviteit</b> • winst totale overleving • winst ziektevrije overleving	niet gerapporteerd encorafenib-binimetinib versus vemurafenib (primair eindpunt): 14,9 versus 7,3 maanden HR: 0,54 (95%-BI: 0,41-0,71); P < 0,0001	? +
<b>ESMO-MCBS-gradering</b>		4
<b>Bijwerkingen</b> • lethaal < 5% • acuut, ernstig < 25% • chronisch beperkend		+
<b>Kwaliteit van leven</b> • QoL-analyse	niet gerapporteerd	?
<b>Impact van behandeling</b> • acceptabele behandellast	ja	+
<b>Level of evidence</b>	1 fase III-studie	+
<b>Medicijnkosten</b> • kosten per cyclus • behandelduur	€ 12.844 euro per 28 dagen mediane behandelduur: 51 weken totale medicatiekosten: € 163.761	

Tabel 1. Resultaten COLUMBUS-studie afgezet tegen de PASKWIL-criteria.

in de vemurafenib-groep – was significant verschillend, met een duidelijke afname van het risico op progressie of overlijden in de groep met combinatiebehandeling (HR 0,54 [95%-BI: 0,41-0,71]; P < 0,0001). Het PFS-voordeel van combinatietherapie was er voor alle subgroepen, behalve voor de patiënten met hersenmetastasen (slechts 9 en 3 patiënten). Het belangrijkste secundaire eindpunt – PFS in de encorafenib plus binimetinib-groep versus PFS in de encorafenib-groep – was net niet significant verschillend (HR: 0,75 [95%-BI: 0,56-1,00]; P = 0,051).

Een door een onafhankelijke beoordelaar bevestigde respons werd vaker gezien bij de combinatiebehandeling (63 procent in de encorafenib plus binimetinib-groep, 51 procent in de encorafenib-groep en 40 procent in de vemurafenib-groep). De tijd tot respons was in alle groepen vergelijkbaar (circa 1,8 maanden). De duur van de respons was beperkt verschil-

lend: 16,6 maanden (95%-BI: 12,2-20,4) in de encorafenib plus binimetinib-groep, 14,9 maanden (11,1-niet vast te stellen) in de encorafenib-groep en 12,3 maanden (95%-BI: 6,9-16,9) in de vemurafenib-groep.

In alle drie de groepen werden veel bijwerkingen gezien, die alle bekend zijn bij dit type behandelingen. Bij 6 procent van de patiënten in de encorafenib plus binimetinib-groep, bij 10 procent van de patiënten in de encorafenib-groep en bij 14 procent van de patiënten in de vemurafenib-groep hebben bijwerkingen geleid tot het staken van de behandeling. In de encorafenib plus binimetinib-groep hadden patiënten vaker gastro-intestinale toxiciteit (diarree, obstipatie, misselijkheid en buikpijn), CK-stijging (vrijwel altijd asymptomatisch) en wazig zien bij een sereuze retinopathie. In deze combinatie-groep hadden patiënten minder vaak last van huidproblemen, fotosensibiliteit, spier- en gewrichtsklachten en secundair →

ontwikkelde huidkanker. Bijwerkingen van graad 3-4 kwamen voor bij 58 procent van de patiënten in de encorafenib plus binimetinib-groep, bij 66 procent van de patiënten in de encorafenib-groep en bij 63 procent van de patiënten in de vemurafenib-groep. De meest voorkomende bijwerkingen van graad 3-4 in de encorafenib plus binimetinib-groep waren verhoogd gamma-GT (9 procent), verhoogd CK (7 procent) en hypertensie (6 procent). In de encorafenibgroep was dit hand-voetsyndroom (14 procent), spierpijn (10 procent) en gewrichtspijn (9 procent). In de vemurafenib-groep was dit gewrichtspijn (8 procent). In geen van de groepen zijn patiënten door de behandeling overleden. Kwaliteit van leven wordt in deze publicatie niet beschreven.

## Discussie

Bij patiënten met een lokaal uitgebreid of gemetastaseerd BRAF-gemuteerd melanoom geeft behandeling met de BRAF-remmer encorafenib en de MEK-remmer binimetinib een langere PFS dan behandeling met BRAF-remming alleen (combinatie versus vemurafenib: HR = 0,54 [95%-BI: 0,41-0,71];  $P < 0,0001$ ; combinatie versus encorafenib: HR = 0,75 [95%-BI: 0,56-1,00];  $P = 0,051$ ).

Op dit moment zijn reeds twee combinaties van een BRAF- en MEK-remmer (dabrafenib-trametinib en vemurafenib-cobimetinib) beschikbaar voor behandeling van patiënten met een gemetastaseerd BRAF-gemuteerd melanoom. Er zijn geen direct vergelijkende studies gedaan om te onderzoeken welke van deze combinaties het best is. De PFS bij behandeling met encorafenib-binimetinib in de hier beschreven studie (14,9 maanden) is vergelijkbaar met die van dabrafenib-trametinib in de studies COMBI-D en COMBI-V (11,0 en 11,4 maanden) en die van vemurafenib-cobimetinib in de coBRIM-studie (12,3 maanden).

Over het algemeen wordt de combinatiebehandeling goed verdragen. Er werden bij de combinatiebehandeling minder bijwerkingen gezien dan bij monotherapie met BRAF-remmers. Dit is een bekend fenomeen dat ook gezien werd bij de andere combinatiebehandelingen met BRAF- en MEK-remmers.

Het bijwerkingenprofiel van de combinatie encorafenib met binimetinib komt grotendeels overeen met dat van de andere BRAF- en MEK-remmercombinaties. Bij de behandeling met dabrafenib-trametinib treedt relatief vaak koorts op en bij de behandeling met vemurafenib-cobimetinib relatief vaak fotosensibiliteit. Deze twee bijwerkingen treden bij de combinatie encorafenib-binimetinib beduidend minder vaak op.

Wat de beste eerstelijns behandeling is voor patiënten met gemetastaseerd BRAF-gemuteerd melanoom, is nog onbekend. Allereerst moet gekozen worden tussen behandeling met BRAF- en MEK-remming of behandeling met immuuntherapie. Vervolgens zijn er, indien er gekozen wordt voor BRAF- en MEK-remming, drie valide opties voor combinatietherapie. Er zijn nog studies gaande naar de beste sequentie van BRAF- en MEK-remming en checkpointremming in deze patiëntenpopulatie met een BRAF-gemuteerd melanoom.

## 5. Kosten

De behandeling met encorafenib 450 mg eenmaal daags plus binimetinib 45 mg tweemaal daags kost 12.844 euro per 28 dagen (bron: [www.medicijnkosten.nl](http://www.medicijnkosten.nl) d.d. 9 januari 2019). De mediane behandelduur is 51 weken. De totale medicijnkosten komen daarmee op 163.761 euro.

## Conclusie

Bij patiënten met een gemetastaseerd BRAF-gemuteerd melanoom geeft combinatiebehandeling met de BRAF-remmer encorafenib en de MEK-remmer binimetinib een langere PFS, met een winst van 7,6 maanden, dan behandeling met BRAF-remming met vemurafenib alleen (HR: 0,54 [95%-BI: 0,41-0,71];  $P < 0,0001$ ). Deze resultaten voldoen aan de PASKWIL-criteria voor een positief advies.

Hiermee zijn er in de eerstelijns behandeling van het gemetastaseerd BRAF-gemuteerd melanoom meerdere valide opties: drie verschillende combinaties van BRAF- en MEK-remmers en behandeling met immuuntherapie/checkpointremming. ←

## Referenties

- <sup>1</sup> NVMO-commissie ter Beoordeling van Oncologische Middelen (BOM). Combinatiebehandeling met vemurafenib en cobimetinib bij niet-resectabel of gemetastaseerd melanoom. *Med Oncol* 2016;19(1):45-7.
- <sup>2</sup> NVMO-commissie ter Beoordeling van Oncologische Middelen (BOM). Combinatiebehandeling met dabrafenib en trametinib bij niet-resectabel of gemetastaseerd melanoom. *Med Oncol* 2016;19(1):39-42.
- <sup>3</sup> Dummer R, Ascierto PA, Gogas HJ, et al. Encorafenib plus binimetinib versus vemurafenib or encorafenib in patients with BRAF-mutant melanoma (COLUMBUS): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2018;19(5):603-15.