

Combinatiebehandeling met dabrafenib en trametinib bij niet-resectabel of gemetastaseerd melanoom

Introductie

De behandeling van niet-resectabel of gemetastaseerd (gevorderd) melanoom is in de laatste 5 jaar sterk verbeterd door het beschikbaar komen van immunotherapie gericht op de T-cel, de zogenaamde *immune checkpoint-inhibitors* (ipilimumab en nivolumab), en BRAF-remmers gericht op het MAP-kinasepad (dabrafenib en vemurafenib). Bij ongeveer 40 tot 60 procent van de patiënten met een cutaan melanoom is sprake van een BRAF-mutatie. Hierdoor ontstaat een constitutieve activering *downstream* van het MAP-kinasepad, met uiteindelijk activering van ERK. Dabrafenib en vemurafenib zijn remmers van het gemuteerde BRAF. Trametinib is een remmer van mitogeengeactiveerde, extracellulair signaalgeruleerde kinase-eiwitten (MEK). MEK maakt deel uit van het MAP-kinasepad en is vaak geactiveerd bij melanomen met een BRAF-mutatie. Preklinisch onderzoek heeft aangetoond dat gecombineerde BRAF- en MEK-remming ervoor kan zorgen dat resistentie tegen BRAF-remming niet of later optreedt.

De meerwaarde van combinatiebehandeling met dabrafenib en trametinib ten opzichte van alleen BRAF-remming is onderzocht in twee fase III-studies (met in de controlebehandelarm respectievelijk dabrafenib en vemurafenib).

1. Kankersoort en lijn van behandeling

De combinatiebehandeling met dabrafenib en trametinib is geïndiceerd voor de behandeling van volwassen patiënten met een niet-resectabel of gemetastaseerd melanoom met een BRAF-V600-mutatie.

2. Vergelijking met de referentiebehandeling in Nederland

In Nederland is monotherapie met dabrafenib of vemurafenib een standaardbehandeloptie bij patiënten met gevorderd melanoom met een BRAF-V600-mutatie.

3. Methode en kwaliteit van de studies

Dabrafenib in combinatie met trametinib versus vemurafenib (Combi-V)

In de Combi-V-studie werden 704 patiënten met gevorderd melanoom met een BRAF-V600E-mutatie of BRAF-V600K-mutatie 1:1 gerandomiseerd tussen combinatiebehandeling met dabrafenib (2 d.d. 150 mg p.o.) en trametinib (2 d.d. 2 mg p.o.) en behandeling met vemurafenib (2 d.d. 960 mg p.o.) (geen placebo). Inclusie vond plaats in 193 centra wereldwijd tussen juni 2012 en oktober 2013. Voor inclusie waren de aanwezigheid van meetbare ziekte en een goede performansescore (ECOG 0-1) vereist. Patiënten met behandelde hersenmetastasen werden toegelaten onder de voorwaarde van stabiele ziekte na ten minste 12 weken. Stratificatie vond plaats naar BRAF-mutatietype (V600E versus V600K) en LHD-waarde (verhoogd versus niet verhoogd).¹

Primair eindpunt van de studie was overleving (OS). Secundaire eindpunten waren progressievrije overleving (PFS), responskans (ORR), responsduur en veiligheid. Cross-over werd niet toegestaan tot aan de hier gepresenteerde interim-analyse.

Responseevaluatie vond elke 8 weken tot week 56 plaats en daarna elke 12 weken tot aan het optreden van ziekteprogressie volgens RECIST 1.1, overlijden of terugtrekken uit de studie. Toxiciteit werd gescoord door de onderzoekers volgens de NCI-CTC-criteria (versie 4.0). In de publicatie wordt geen analyse van kwaliteit van leven gerapporteerd. De studie is ontworpen om met een alfa van 0,05 een HR op overlijden van 0,675 voor de combinatietherapie versus de monotherapie te kunnen detecteren. Hiervoor waren 288 events nodig. De hier te bespreken (vooraf geplande) interim-analyse werd verricht na 222 events.

Dabrafenib in combinatie met trametinib versus dabrafenib (Combi-D)

In de Combi-D studie werden 423 patiënten met gevorderd melanoom met een BRAF-V600E- of BRAF-V600K-mutatie 1:1 dubbelblind gerandomiseerd tussen combinatiebehandeling met dabrafenib (2 d.d. 150 mg p.o.) en trametinib (2 d.d. 2 mg p.o.) en behandeling met dabrafenib (2 d.d. 150 mg p.o.) en placebo.² Inclusie vond plaats in 113 centra in 14 landen tussen mei en november 2012. De in- en exclusiecriteria, stratificatiecriteria en de wijze van responseevaluatie kwamen overeen met de criteria in de eerder beschreven Combi-V-studie.

Primair eindpunt van de studie was PFS. OS was een secundair eindpunt, evenals ORR, responsduur en veiligheid. In de publicatie wordt geen analyse van kwaliteit van leven gerapporteerd.

Gerapporteerd wordt de finale analyse voor overleving, die is verricht na 220 events. In een eerder stadium is een interim-analyse verricht en gepubliceerd voor PFS.³ De overlevingsdata waren op dat moment onvoldoende rijp. De studie is ontworpen om met een alfa van 0,05 en een power van 80 procent een HR op overlijden van 0,675 voor de combinatietherapie versus de monotherapie te kunnen detecteren. De grenswaarde voor significantie was een tweezijdige P-waarde lager dan 0,0496.

4. Effectiviteit van de behandelingen afgezet tegen de bijwerkingen en impact van de behandelingen

Dabrafenib in combinatie met trametinib versus vemurafenib (Combi-V)

De uitgangskarakteristieken van de 704 patiënten die werden geïncludeerd in de twee studiemarmen van de Combi-V-studie zijn grotendeels vergelijkbaar, alleen het aandeel mannen

in de combinatie-arm is hoger (59 procent) dan in de vemurafenib-arm (51 procent). In beide armen heeft 10 procent van de geïncludeerde melanoompatiënten een BRAF-V600K-mutatie. Op moment van analyse was er een mediane follow-up van respectievelijk 11 en 10 maanden en een mediane behandelduur van 10 en 6 maanden in de combinatie-arm en vemurafenib-arm.

De mediane OS was significant langer in de combinatie-arm (niet bereikt) dan in de vemurafenib-arm (17,2 maanden) (HR: 0,69; 95% BI: 0,53-0,89; P = 0,005). De OS na 12 maanden was respectievelijk 72 procent (95% BI: 67-77 procent) en 65 procent (95% BI: 59-70 procent). De mediane PFS was 4,1 maanden langer in de combinatie-arm (11,4 maanden) dan in de vemurafenib-arm (7,3 maanden) (HR: 0,56; 95% BI: 0,46-0,69; P < 0,001). Patiënten in de combinatie-arm hadden een hogere ORR (64 versus 51 procent; P < 0,001) en een langere responsduur (13,8 versus 7,5 maanden). In de combinatie-arm was de ORR voor patiënten met een BRAF-V600K-mutatie gelijk aan die voor patiënten met een BRAF-V600E-mutatie. Na het staken van de behandeling werd een vervolgbehandeling gegeven aan 20 procent van de patiënten uit de combinatie-arm en 43 procent van de patiënten uit de vemurafenib-arm. De meest gegeven vervolgbehandeling was ipilimumab (gegeven aan respectievelijk 12 en 22 procent van de patiënten). De incidentie van aan de studiemedicatie gerelateerde graad 1-4 toxiciteit was hoog in beide armen: 91 procent in de combinatie-arm en 98 procent in de vemurafenib-arm. Graad 3-4 toxiciteit trad minder vaak op in de combinatie-arm (52 procent) dan in de vemurafenib-arm (63 procent). Vanwege bijwerkingen werd de behandeling tijdelijk onderbroken in de combinatie-arm en vemurafenib-arm bij respectievelijk 55 en 56 procent van de patiënten, definitief gestaakt bij 13 en 12 procent van de patiënten, en verlaagd in

Dabrafenib in combinatie met trametinib bij niet-resectabel of gemetastaseerd melanoom	
Zorginstituut Nederland	niet beoordeeld
Add-on	ja
Totale behandelkosten	€ 142.480

Palliatief, effectiviteit <i>vs vemurafenib</i> <ul style="list-style-type: none"> winst progressievrije overleving (> 8 weken e/o HR < 0,7) winst totale overleving (> 8 weken e/o HR < 0,7) <i>vs dabrafenib</i> <ul style="list-style-type: none"> winst progressievrije overleving (> 8 weken e/o HR < 0,7) winst totale overleving (> 8 weken e/o HR < 0,7) 	11,4 vs 7,3 maanden HR: 0,56; 95% BI: 0,46-0,69; P < 0,001 niet bereikt vs 17,2 maanden HR: 0,69; 95% BI: 0,53-0,89; P = 0,005 11,0 vs 8,8 maanden HR: 0,67; 95% BI: 0,53-0,84; P = 0,0004 25,1 vs 18,7 maanden HR: 0,71; 95% BI: 0,55-0,92; P = 0,0107	+ + ? + + + + -
Bijwerkingen (verschil tussen de behandelarmen) <ul style="list-style-type: none"> lethaal < 5% acuut, ernstig < 25% chronisch beperkend 	< 1% in beide behandelarmen vergelijkbaar in beide behandelarmen onbekend	+ + ?
Kwaliteit van leven <ul style="list-style-type: none"> gevalideerde tests verricht 	onbekend	?
Impact van behandeling <ul style="list-style-type: none"> acceptabele behandellast 		+
Level of evidence	2 fase III-studies	+
Medicijnkosten <ul style="list-style-type: none"> kosten i.v.m. standaardbehandeling 	€ 14.248 vs € 7.422 per 28 dagen mediane behandelduur: 10 maanden	

Tabel 1. Resultaten Combi-V-studie en Combi-D-studie afgezet tegen PASKWIL-criteria.

dosering bij 33 en 39 procent van de patiënten. In de combinatie-arm waren koorts en een vermindering van de linkerventrieklejectiefractie de meest voorkomende graad 3 bijwerkingen (beide 4 procent) en de meest voorkomende redenen om de behandeling te definitief te staken (beide 3 procent). Een asymptomatische (graad 2-3) vermindering van de linkerventrieklejectiefractie werd gerapporteerd bij 8 procent van de patiënten in de combinatie-arm en bij niemand in de vemurafenib-arm. In de vemurafenib-arm

waren huidtumoren (17 procent), huiduitslag (9 procent) en artralgie (4 procent) de meest voorkomende graad 3 bijwerkingen.

Dabrafenib in combinatie met trametinib versus dabrafenib (Combi-D)

De uitgangskarakteristieken van de 423 patiënten die werden geïncludeerd in de twee studiearmen van de Combi-D-studie zijn grotendeels vergelijkbaar. Wel is het aandeel patiënten →

met viscerale metastasen in de combinatie-arm iets hoger (78 procent) dan in de dabrafenib-arm (68 procent). In beide armen heeft 15 procent van de geïncludeerde patiënten een BRAF-V600K-mutatie. Op moment van analyse was er een mediane follow-up van 20 maanden in de combinatie-arm en 16 maanden in de dabrafenib-arm.

De mediane OS was 6,4 maanden langer in de combinatie-arm (25,1 maanden) dan in de dabrafenib-arm (18,7 maanden) (HR: 0,71; 95% BI: 0,55-0,92; P = 0,0107).

De OS na 12 maanden was respectievelijk 74 procent (95% BI: 67-79 procent) en 68 procent (95% BI: 61-74 procent). De mediane PFS was 2,2 maanden langer in de combinatie-arm (11,0 maanden) dan in de dabrafenib-arm (8,8 maanden) (HR: 0,67; 95% BI: 0,53-0,84; P = 0,0004). Combinatiebehandeling met dabrafenib en trametinib was superieur aan dabrafenib-monotherapie met betrekking tot OS en PFS in alle vooraf gespecificeerde subgroepen.

Patiënten in de combinatie-arm hadden een hogere ORR (69 versus 53 procent; P = 0,0014) en een langere responsduur (12,9 versus 10,6 maanden). Na het staken van de behandeling werd een vervolgbehandeling gegeven aan 33 procent van de patiënten uit de combinatie-arm en 51 procent van de patiënten uit de dabrafenib-arm. De meest gegeven vervolgbehandeling was ipilimumab.

De incidentie van aan de studiemedicatie gerelateerde graad 1-4 toxiciteit was 87 procent in de combinatie-arm en 90 procent in de dabrafenib-arm. Graad 3-4 toxiciteit trad even vaak op in de combinatie-arm (32 procent) als in de dabrafenib-arm (31 procent). Vanwege bijwerkingen werd de behandeling definitief gestaakt bij 11 procent van de patiënten in de combinatie-arm en 7 procent van de patiënten in de vemurafenib-arm. In de combinatie-arm waren koorts (7 procent) en een verhoogd ASAT (3 procent) de meest voorkomende graad 3-4 bijwerkingen. In de dabrafenib-arm was het ontwikkelen van een cutaan plaveiselcelcarcinoom (9 procent) de meest voorkomende graad 3-4 bijwerking. Koorts (2 procent in de combinatie-arm en 1 procent in de dabrafenib-arm) en vermindering van de linkerventrieklejectiefraction (1 procent in beide armen) waren de meest voorkomende redenen om de behandeling te definitief te staken.

Discussie

De twee hier besproken, goed uitgevoerde, studies bij patiënten met een gevorderd melanoom met een BRAF-V600-mutatie tonen aan dat behandeling met dabrafenib

gecombineerd met trametinib een klinisch relevante verlenging geeft van OS en PFS in vergelijking met de huidige standaard: dabrafenib of vemurafenib. De toxiciteit is hanteerbaar en over het geheel niet meer dan bij monotherapie.

5. Kosten

Behandeling met dabrafenib (2 d.d. 150 mg) kost 7.422 euro per 28 dagen. Behandeling met vemurafenib (2 d.d. 960 mg) kost 8.680 euro per 28 dagen. In geval van combinatiebehandeling komen de medicijnkosten van trametinib (1 d.d. 2 mg) à 6.826 euro per 28 dagen bovenop de kosten van dabrafenib: in totaal 14.248 euro per 28 dagen (bron: www.medicijnkosten.nl d.d. 8 december 2015).

De behandelduur bij combinatiebehandeling is langer (in de Combi-V-studie mediaan 10 maanden versus 6 maanden voor vemurafenib).

Conclusie

Combinatiebehandeling met dabrafenib en trametinib resulteert bij patiënten met niet-resectabel of gemetastaseerd melanoom in vergelijking met de huidige standaardbehandeling, monotherapie met dabrafenib of vemurafenib, in een toegenomen OS (mediaan respectievelijk 6,4 maanden [HR: 0,71; 95% BI: 0,55-0,92] en niet bereikt [HR: 0,69; 95% BI: 0,53-0,89] en PFS (mediaan respectievelijk 2,2 maanden [HR: 0,67; 95% BI: 0,53-0,84] en 4,1 maanden [HR: 0,56; 95% BI: 0,46-0,69]). Deze resultaten voldoen aan de PASKWIL-criteria voor een positief advies. ←

Referenties

- Robert C, Karaszewska B, Schachter J, et al. Improved overall survival in melanoma with combined dabrafenib and trametinib. *N Engl J Med* 2015;372(1):30-9.
- Long GV, Stroyakovskiy D, Gogas H, et al. Dabrafenib and trametinib versus dabrafenib and placebo for Val600 BRAF-mutant melanoma: a multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet* 2015;386(9992):444-51.
- Long GV, Stroyakovskiy D, Gogas H, et al. Combined BRAF and MEK inhibition versus BRAF inhibition alone in melanoma. *N Engl J Med* 2014;371(20):1877-88.