

# Combinatiebehandeling met vemurafenib en cobimetinib 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. Vemurafenib is een remmer van het gemuteerde BRAF. Cobimetinib 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 vemurafenib en cobimetinib ten opzichte van alleen vemurafenib is onderzocht in één fase III-studie: de coBRIM-studie.

## 1. Kankersoort en lijn van behandeling

De combinatiebehandeling met vemurafenib en cobimetinib 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 studie

In de coBRIM-studie werden 495 patiënten met gevorderd melanoom met een BRAF-V600-mutatie 1:1 gerandomiseerd tussen combinatiebehandeling met vemurafenib (2 d.d. 960 mg p.o.) en cobimetinib (1 d.d. 60 mg p.o. gedurende 21 dagen gevolgd door 7 dagen geen behandeling) en behandeling met vemurafenib (2 d.d. 960 mg p.o.) en placebo. Inclusie vond plaats in 135 centra in vooral westerse landen tussen januari 2013 en januari 2014. Vereist voor inclusie waren de aanwezigheid van meetbare ziekte en een goede performansescore (ECOG 0-1). Patiënten met behandelde hersenmetastasen werden toegelaten onder de voorwaarde van stabiele ziekte na ten minste 3 weken. Stratificatie vond plaats naar TNM-stadium en geografische regio. Primair eindpunt van de studie was progressievrije overleving (PFS) vastgesteld door de onderzoeker. Secundaire eindpunten waren overleving (OS), responskans (ORR), responsduur, PFS vastgesteld door middel van onafhankelijke, geblindeerde, centrale beoordeling en veiligheid. Cross-over of continuering van de behandeling na progressie werd niet toegestaan. In de publicatie wordt geen analyse van kwaliteit van leven gerapporteerd. →

Responseevaluatie vond plaats elke 8 weken tot aan het optreden van ziekteprogressie volgens RECIST 1.1, overlijden of terugtrekken uit de studie.

Gerapporteerd wordt een eerste (geplande) interim-analyse na 206 PFS-events. Dit aantal events was nodig om met 95 procent power en een alfa van 0,05 een HR op overlijden of recidief ziekte van 0,55 te kunnen detecteren voor de combinatiebehandeling (mediane PFS: 11 maanden) versus vemurafenib-behandeling (mediane PFS: 6 maanden). De finale analyse voor OS zal worden verricht nadat 385 studiepatiënten zijn overleden. In de huidige analyse voor OS werd gebruikgemaakt van een Lan-DeMets-implementatie van een O'Brien-Fleming-grenswaardefunctie.

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

De uitgangskarakteristieken van de 495 patiënten geïnccludeerd in de twee onderzoekarmen van de coBRIM-studie zijn vergelijkbaar. Het aandeel patiënten met een performanscore 0 is hoger in de combinatie-arm (76 procent) dan in de vemurafenib-arm (67 procent). Dit verschil is niet statistisch significant. Viscerale metastasen waren aangetoond bij 59 tot 62 procent van de patiënten en een verhoogd LDH bij 43 tot 46 procent van de patiënten. Op moment van analyse was er een mediane follow-up van 7,3 maanden.

De mediane PFS was significant langer in de combinatie-arm (9,9 maanden) dan in de vemurafenib-arm (6,2 maanden) (HR: 0,51; 95% BI: 0,39-0,68;  $P < 0,001$ ). Een voordeel voor combinatiebehandeling werd aangetoond in alle vooraf gedefinieerde subgroepen en bevestigd bij centrale, onafhankelijke beoordeling. Op het moment van de interim-analyse werd geen significant verschil in OS aangetoond (HR: 0,65; 95% BI: 0,42-1,00;  $P = 0,046$ ; vereiste grenswaarde:  $P < 0,000037$ ). In beide studie-armen was de mediane OS nog niet bereikt. De OS na 9 maanden was 81 procent (95% BI: 75-87 procent) in de combinatie-arm en 73 procent (95% BI: 65-80 procent) in de vemurafenib-arm. Patiënten in de combinatie-arm hadden een hogere ORR (68 versus 45 procent;  $P < 0,001$ ) en een langere respons-

duur (niet bereikt versus 7,3 maanden).

De incidentie van aan de studiemedicatie gerelateerde graad 1-4 toxiciteit was hoog in beide armen: 95 procent (64 procent graad 3-4) in de combinatie-arm en 96 procent (58 procent graad 3-4) in de vemurafenib-arm. Vanwege bijwerkingen werd de behandeling definitief gestaakt bij respectievelijk 13 en 12 procent van de patiënten. In de combinatie-arm bestond bijna de helft van de graad 3-4 toxiciteit uit laboratoriumafwijkingen zonder symptomen of klachten. In de combinatie-arm waren een verhoogd ALAT (11 procent), ASAT (8 procent) of CK (7 procent), diarree (6 procent) en huiduitslag (5 procent) de meest voorkomende graad 3-4 bijwerkingen. In de vemurafenib-arm waren huidtumoren (11 procent), keratoacanthomen (8 procent), een verhoogd ALAT (6 procent), huiduitslag (5 procent) en artralgie (5 procent) de meest voorkomende graad 3-4 bijwerkingen. Een asymptomatische (graad 2-3) vermindering van de linkerventrieklejectiefractie werd gerapporteerd bij 7 procent van de patiënten in de combinatie-arm en 3 procent in de vemurafenib-arm. In totaal 6 overlijdens in de combinatie-arm en 3 overlijdens in de controle-arm werden toegeschreven aan bijwerkingen van de behandeling.

#### Discussie

De hier besproken, goed uitgevoerde, coBRIM-studie bij patiënten met een gevorderd melanoom met een BRAF-V600-mutatie toont aan dat behandeling met vemurafenib gecombineerd met cobimetinib een klinisch relevante

Cobimetinib	
Zorginstituut Nederland	niet beoordeeld
Add-on	nog niet beschikbaar
Totale behandelkosten	niet bekend

<b>Palliatief, effectiviteit</b> • winst progressievrije overleving (> 8 weken e/o HR < 0,7)	9,9 vs 6,2 maanden HR: 0,51; 95% BI: 0,39-0,68; P < 0,001	+ +
<b>Bijwerkingen</b> (verschil tussen de behandelarmen) • lethaal < 5% • acuut, ernstig < 25% • chronisch beperkend	< 1% in beide behandelarmen vergelijkbaar in beide behandelarmen onbekend	+ + ?
<b>Kwaliteit van leven</b> • gevalideerde tests verricht	onbekend	?
<b>Impact van behandeling</b> • acceptabele behandellast		+
<b>Level of evidence</b>	1 fase III-studie	+
<b>Medicijnkosten</b> • kosten i.v.m. standaardbehandeling	nog niet bekend mediane behandelduur: onbekend	

Tabel 1. Resultaten coBRIM-studie afgezet tegen PASKWIL-criteria

verlenging geeft van de PFS in vergelijking met vemurafenib alleen. Op het moment van de hier besproken interim-analyse was er nog onvoldoende follow-up om de OS betrouwbaar te kunnen beoordelen. De toxiciteit is hanteerbaar en over het geheel niet meer dan bij monotherapie.

## 5. Kosten

Behandeling met vemurafenib (2 d.d. 960 mg) kost 8.680 euro per 28 dagen. De prijs van cobimetinib (1 d.d. 60 mg gedurende 21 van 28 dagen) is op het moment van rapportage nog niet vastgesteld (bron: [www.medicijnkosten.nl](http://www.medicijnkosten.nl) d.d. 18 januari 2016).

## Conclusie

Combinatiebehandeling met vemurafenib en cobimetinib resulteert bij patiënten met niet-resectabel of gemetastaseerd melanoom in vergelijking met vemurafenib-monotherapie in een toegenomen PFS (mediaan: 3,7 maanden; HR: 0,51; 95% BI: 0,39-0,68). Dit resultaat voldoet aan de PASKWIL-criteria voor een positief advies. ←

## Referentie

<sup>1</sup> Larkin J, Ascierto PA, Dreno B, et al. Combined vemurafenib and cobimetinib in BRAF-mutated melanoma. N Engl J Med 2014;371:1867-76.