

Adjuvant dabrafenib in combinatie met trametinib bij stadium III melanoom

Inleiding

Volgens cijfers uit de Nederlandse Kankerregistratie werd in 2017 bij 6.743 personen een melanoom gediagnosticeerd. De meeste patiënten hadden een goede prognose: 73 procent van de patiënten had stadium I ziekte met een 3-jaars-overleving van 100 procent. Echter: 16 procent had stadium II ziekte met een 3-jaarsoverleving van 84 procent, en 8 procent (ongeveer 500 patiënten) had stadium III ziekte met een 3-jaarsoverleving van 69 procent. In totaal 3 procent van de patiënten had bij diagnose reeds gemetastaseerde ziekte.

Combinatietherapie van BRAF- en MEK-remmers – dabrafenib-trametinib of vemurafenib-cobimetinib – heeft een vaste plaats in de behandeling van patiënten met een gemetastaseerd BRAF-V600-gemuteerd melanoom omdat deze combinaties effectiever zijn dan behandeling met alleen een BRAF-remmer.¹⁻³

Een BRAF-V600-mutatie komt voor bij ongeveer de helft van de melanoompatiënten. Gecombineerde behandeling van BRAF- en MEK-remming geeft een hogere responskans en langere responsduur dan BRAF-remming alleen. In de hier te bespreken Combi-AD-studie wordt adjuvante behandeling met dabrafenib-trametinib vergeleken met placebo bij patiënten met een stadium III melanoom met een BRAF-V600E- of BRAF-V600K-mutatie.⁴

1. Kankersoort en lijn van behandeling

Adjuvant dabrafenib-trametinib werd onderzocht bij patiënten met een stadium III melanoom met een BRAF-V600E- of BRAF-V600K-mutatie na volledige chirurgische resectie.

2. Vergelijking met de referentiebehandeling in Nederland

In de Combi-AD-studie wordt adjuvante behandeling met dabrafenib en trametinib vergeleken met placebo. De placebo-arm komt overeen met de huidige Nederlandse standaard. In de huidige Nederlandse richtlijn wordt geadviseerd om patiënten met een geresecteerd melanoom buiten onderzoeksverband geen systemische adjuvante behandeling te geven.

3. Methode en kwaliteit van de studie

Combi-AD is een dubbelblind gerandomiseerde fase III-studie voor patiënten met een volledig geresecteerd stadium IIIa (indien lymfekliermetastase > 1 mm), IIIb of IIIc cutaan melanoom (volgens de zevende editie van de *AJCC Cancer Staging Manual*) met een BRAF-V600E- of BRAF-V600K-mutatie. Om voor inclusie in aanmerking te komen dienden patiënten, ouder dan 18 jaar, een ECOG-performancescore van 0-1 te hebben. Patiënten met een mucosaal melanoom of →

uveamelanoom, een onbekend primair melanoom, een voorgeschiedenis van interstitiële longziekte of pneumonitis, of eerdere systemische behandeling van of radiotherapie voor een melanoom werden geëxcludeerd. Patiënten met een (gereseceerd) lymfeklierrecidief na een eerder stadium I of II melanoom konden worden geïncludeerd.

Patiënten werden binnen 12 weken na definitieve chirurgie 1:1 gerandomiseerd tussen oraal dabrafenib 2 d.d. 150 mg plus trametinib 1 d.d. 2 mg of placebotabletten. De behandeling werd gecontinueerd gedurende maximaal 12 maanden tot recidiefziekte, onacceptabele bijwerkingen, intrekken van het consent of overlijden. De randomisatie werd gestratificeerd naar ziektestadium (stadium IIIa, IIIb of IIIc) en BRAF-mutatie (V600E of V600K).

Het primaire eindpunt van de studie was door de onderzoeker vastgestelde ziektevrije overleving (RFS), gedefinieerd als tijd tussen randomisatie en terugkeer van ziekte of overlijden ongeacht de oorzaak. Secundaire eindpunten waren overleving (OS), afstandsmetastasevrije overleving, tijd tot recidiefziekte en veiligheid.

Evaluatie voor recidiefziekte werd verricht met behulp van lichamelijk onderzoek en CT en/of MRI-scan, in de eerste 2 jaar na randomisatie elke 3 maanden en daarna elke 6 maanden. Bijwerkingen werden geëvalueerd volgens CTCAE v4.0 bij screening, randomisatie, ten minste één keer per maand in het eerste jaar en daarna bij elke follow-upvisite. Er waren 870 patiënten en 410 events nodig om met een tweezijdige alfa van 5 procent en 90 procent power een *hazard ratio* (HR) van 0,71 voor overlijden of recidief vast te kunnen stellen. Dit komt overeen met een mediane RFS van 21 maanden in de behandelarm en 15 maanden in de placebo-arm. Er werden geen interim-analyses gepland. OS, het belangrijkste secundaire eindpunt, werd alleen getest als het primaire eindpunt RFS voldeed aan de criteria voor significantie. De drempelwaarde voor significantie voor de hier gepresenteerde eerste interim-analyse voor OS werd gesteld op $P = 0,000019$. Een tweede interim-analyse voor OS zal worden verricht na 299 events.

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

Tussen januari 2013 en december 2014 werden 870 patiënten geïncludeerd vanuit 169 centra in 26 landen. De uitgangskarakteristieken van de behandelgroepen waren grotendeels vergelijkbaar. In totaal 91 procent van de patiënten had een BRAF-V600E-mutatie en 9 procent een BRAF-V600K-mutatie. Verder had 18 procent van de patiënten stadium IIIa ziekte, 41 procent stadium IIIb ziekte en 40 procent stadium IIIc ziekte. Ten tijde van de *data-cutoff* (30 juni 2017) bedroeg de mediane follow-up 2,8 jaar (minimale follow-up: 2,5 jaar). Geen van de patiënten werd nog behandeld met studiemedicatie. De laatste dosis studiemedicatie werd ingenomen in december 2015. De geplande behandeling met dabrafenib werd volledig afgerond door 272 van de 435 patiënten (63 procent), met trametinib door 277 van de 435 patiënten (64 procent) en met placebo door 227 van de 432 patiënten (53 procent). De belangrijkste reden voor het voortijdig stoppen van de behandeling waren bijwerkingen in de behandelarm (dabrafenib: 108 patiënten / 25 procent; trametinib: 104 patiënten / 24 procent) en recidiefziekte in de placeboarm (175 patiënten / 41 procent).

Het primaire eindpunt RFS was significant langer in de behandelarm dan in de placeboarm (HR: 0,47; 95%-BI: 0,39-0,58; $P < 0,001$). De mediane RFS werd niet bereikt in

Adjuvant dabrafenib in combinatie met trametinib bij stadium III melanoom	
Zorginstituut Nederland	niet beoordeeld
add-on	beschikbaar
totale behandelkosten	formeel € 162.829 (sluismedicament)

Adjuvant, effectiviteit • winst totale overleving (> 5% of > 3% én HR < 0,7) • winst ziektevrije overleving (HR < 0,7)	nog onvoldoende follow-up 40 maanden follow-up HR: 0,49 (95%-BI: 0,40-0,59)	? +
ESMO-MCBS-gradering	onbekend	?
Bijwerkingen • lethaal < 5% • acuut, ernstig < 25% • chronisch beperkend	graad 3-4 toxiciteit: 41% versus 14%	+ - ?
Kwaliteit van leven • QoL-analyse	onbekend	?
Impact van behandeling • acceptabele behandellast		+
Level of evidence	1 fase III-studie	+
Medicijnkosten • kosten per cyclus • totale behandelkosten	€ 12.491 per 28 dagen € 162.829 voor 1 jaar behandeling (sluismedicament voor indicatie adjuvante behandeling)	

Tabel 1. Resultaten Combi-AD-studie afgezet tegen PASKWIL-criteria 2018 voor adjuvante behandeling.

de behandelarm (95%-BI: 44,5 maanden-niet bereikt) en bedroeg 16,6 maanden (95%-BI: 12,7-22,1) in de placeboarm. De geschatte 3-jaars-RFS was 58 procent in de behandelarm en 39 procent in de placeboarm. Combinatiebehandeling met dabrafenib en trametinib was effectiever dan placebo in alle onderzochte subgroepen. OS was langer in de behandelarm dan in de placeboarm (HR: 0,57; 95%-BI: 0,42-0,79; P = 0,0006), maar dit verschil was statistisch niet significant

bij een in het ontwerp van de studie voor deze eerste analyse gestelde grenswaarde voor significantie van P = 0,000019. De geschatte 3-jaars-OS was 86 procent in de behandelarm en 77 procent in de placeboarm. Behandelgerelateerde bijwerkingen traden op bij 97 procent van de patiënten in de behandelarm en 88 procent van de patiënten in de placeboarm. Graad 3-4 bijwerkingen traden op bij 41 procent van de patiënten in de behandelarm en →

bij 14 procent van de patiënten in de placeboarm. De meest voorkomende graad 3-4 bijwerkingen in de behandelarm waren koorts (5 procent), vermoeidheid (4 procent), hypertensie (6 procent) en verhoogd ASAT (4 procent) of ALAT (4 procent). Bij 26 procent van de patiënten in de behandelarm en 3 procent van de patiënten in de placeboarm leidden behandelgerelateerde bijwerkingen tot staken van de behandeling. De mediane behandelduur bedroeg 11 maanden in de behandelarm en 10 maanden in de placeboarm.

Discussie

Bij patiënten met een stadium III melanoom met een BRAF-V600E- of BRAF-V600K-mutatie geeft adjuvante behandeling met dabrafenib en trametinib na volledige chirurgische behandeling een significante verlenging van het primaire eindpunt door de onderzoeker vastgestelde RFS (HR: 0,47; 95%-BI: 0,39-0,58; $P < 0,001$) in vergelijking met behandeling met placebo. Deze gegevens worden bevestigd in een update van de resultaten na een minimale follow-up van 40 maanden (HR: 0,49; 95%-BI: 0,40-0,59).⁵ De geschatte 3-jaars-RFS bedraagt in deze update 59 procent (95%-BI: 55-64) in de behandelarm en 40 procent (95%-BI: 35-45) in de placeboarm.

De gepresenteerde OS-data zijn nog niet matuur. De OS-data lijken een klinisch relevant verschil te laten zien (3-jaarsoverleving 86 versus 77 procent), maar in de verrichte interim-analyse na 153 overleden patiënten is dit verschil niet statistisch significant. In het studieprotocol is een tweede interim-analyse gepland na 299 OS-events. De definitieve analyse voor OS zal worden verricht na het overlijden van 597 patiënten. Behandeling met dabrafenib en trametinib geeft meer graad 3-4 toxiciteit dan behandeling met placebo (41 versus 14 procent). Meer dan de helft van de geïncludeerde patiënten heeft dabrafenib en/of trametinib korter dan de geplande 12 maanden gebruikt (mediane behandelduur 11 maanden). Bij 26 procent van de patiënten werd aangegeven dat een bijwerking de reden was om de behandeling voortijdig te stoppen.

5. Kosten

Behandeling met dabrafenib (2 d.d. 150 mg) kost 6.420 euro per behandelcyclus per 28 dagen. Trametinib (1 d.d. 2 mg) kost 6.071 euro per 28 dagen (bron: www.medicijnkosten.nl d.d. 26 november 2018). De totale behandelkosten voor 1 jaar therapie bedragen daarmee formeel 162.829 euro. Voor de indicatie adjuvante behandeling is deze combinatie door de minister in de sluis geplaatst en zullen prijs-onderhandelingen plaatsvinden.

Conclusie

Bij patiënten met een BRAF-V600E- of BRAF-V600K-gemuteerd stadium III melanoom na volledige chirurgische behandeling geeft adjuvante behandeling met dabrafenib en trametinib na een minimale follow-up van 40 maanden een significant langere RFS dan behandeling met placebo (HR: 0,49; 95%-BI: 0,40-0,59). OS-data zijn nog niet matuur. Koorts, vermoeidheid en hypertensie zijn de belangrijkste bijwerkingen. De huidige resultaten voldoen aan de PASKWIL-criteria voor een (voorlopig) positief advies. ←

Referenties

- ¹ 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.
- ² 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.
- ³ 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.
- ⁴ Long GV, Hauschild A, Santinami M, et al. Adjuvant dabrafenib plus trametinib in stage III BRAF-mutated melanoma. *N Engl J Med* 2017;377(19):1813-23.
- ⁵ Hauschild A, Dummer R, Schadendorf D, et al. Longer follow-up confirms relapse-free survival benefit with adjuvant dabrafenib plus trametinib in patients with resected BRAF V600-mutant stage III melanoma. *J Clin Oncol* 2018;JCO1801219 (epub ahead of print).