

## Q&A herbeoordeling dabrafenib en trametinib bij stadium III melanoom

### **Q: Waarom beoordeelt de cieBOM oncologische middelen?**

A: De toelating van geneesmiddelen in Europa gebeurt op basis van het evenwicht tussen effectiviteit en veiligheid. Daardoor komen er kankerbehandelingen op de markt die wel veilig en werkzaam zijn (ze hebben een effect), maar waarbij het onduidelijk is of ze echt voordelen bieden voor de patiënt en waar ze bij een ziekte het best ingezet kunnen worden. Kankermedicijnen kunnen namelijk ook (ernstige) bijwerkingen hebben, waar patiënten veel last van kunnen krijgen. Van middelen die aantoonbare meerwaarde hebben, willen artsen graag dat ze beschikbaar zijn voor patiënten. Maar medicijnen met weinig meerwaarde en veel bijwerkingen worden afgeraden. Internist-oncologen en longartsen beoordelen daarom zorgvuldig de toegevoegde waarde van deze middelen, zodat de patiënt de best mogelijke behandeling kan krijgen.

### **Q: Hoe worden deze oncologische middelen beoordeeld?**

A: De cieBOM beoordeelt nieuwe en bestaande medicijnen op hun toegevoegde waarde voor de patiënt. Dit gebeurt op basis van de PASKWIL-criteria en de beschikbare wetenschappelijke onderzoeksresultaten over het geneesmiddel.

### **Q: Wat zijn de PASKWIL-criteria?**

A: PASKWIL staat voor Palliatief, Adjuvant, Specifieke bijwerkingen, Kwaliteit van leven, Impact van de behandeling en Level of evidence. De cieBOM gebruikt deze criteria om oncologische middelen te beoordelen op hun toegevoegde waarde voor patiënten, gebaseerd op wetenschappelijke onderzoeksresultaten en toelating door de Europese registratieautoriteit (EMA).

De PASKWIL-criteria worden regelmatig herzien om beter in te spelen op de ontwikkelingen in de oncologie. Er zijn aparte criteria voor adjuvante behandelingen (zie uitleg bij punt 4.). Patiënten blijven na een adjuvante behandeling vaak nog lang in leven en daardoor is het op het moment dat een behandeling tot de markt wordt toegelaten vaak onduidelijk of deze behandeling op de lange termijn (10 jaar) echt meer kans op genezing oplevert. Daarom kunnen veelbelovende middelen voor een adjuvante behandeling een voorlopig positief advies krijgen als een verbetering van de ziektevrije overleving is aangetoond, maar patiënten nog te kort gevolgd zijn om een verschil in overleving aan te tonen. Dit advies wordt definitief als blijkt dat het middel na ten minste 3 jaar minstens 3 tot 5% extra overlevingskans biedt. Als die winst in overleving (OS) er niet is, wegen de bijwerkingen voor alle patiënten niet op tegen het beperkte voordeel voor een kleine groep patiënten en wordt een eerder voorlopig positief advies omgezet in een negatief advies. Dat is wat er bij deze herbeoordeling gebeurd is.

### **Q: Wat is een adjuvante behandeling?**

A: Een adjuvante behandeling is een aanvullende behandeling bij patiënten bij wie de kanker al is geopereerd. Er is op dat moment dus geen tumor meer aanwezig. Het doel is de kans op genezing, de overleving, nog verder te vergroten.

**Q: Wat is het verschil tussen verbetering in overleving (overall survival, OS) en verbetering in ziektevrije overleving (relapse-free survival, RFS)?**

A: Het verschil tussen **verbetering in overleving (overall survival, OS)** en **verbetering in ziektevrije overleving (relapse-free survival, RFS)** is als volgt:

- **Overleving (OS)** verwijst naar de totale tijd dat een patiënt blijft leven vanaf het moment van de diagnose of de start van de behandeling, ongeacht of de ziekte terugkomt. Het is een directe meting van de levensduur van de patiënt en wordt vaak gezien als de belangrijkste uitkomstmaat in kankeronderzoek. Als een behandeling de OS verbetert, betekent dit dat patiënten langer leven dankzij die behandeling en de eventuele vervolghandelingen.
- **Ziektevrije overleving (RFS)** is de tijd dat een patiënt na behandeling zonder terugkeer van de ziekte leeft. Het meet hoe lang de patiënt ziektevrij blijft na bijvoorbeeld een operatie of een behandeling. Verbetering in RFS betekent dat de behandeling de tijd zonder ziekteherhaling verlengt, maar het zegt niet per sé iets over de totale levensduur (OS). Kortom, **OS meet de totale overleving van de behandeling en de eventuele vervolghandelingen**, terwijl **RFS meet hoe lang een patiënt ziektevrij blijft** na die ene specifieke behandeling. Een behandeling kan de RFS verbeteren zonder een verbetering van de OS te laten zien.

**Q: Waarom beslissen artsen over welke medicatie wordt voorgeschreven, terwijl de EMA deze heeft toegelaten op de markt?**

A: De EMA beoordeelt of een middel werkt en veilig is, maar niet of het echt toegevoegde waarde heeft voor een specifieke patiënt in vergelijking met andere beschikbare middelen. Zij doen deze beoordeling op een specifiek moment in de tijd. Op het moment van EMA-beoordeling van de adjuvante behandeling met dabrafenib en trametinib waren er nog geen gegevens bekend over de overleving. CieBOM heeft de huidige herbeoordeling uitgevoerd op basis van lange termijn overlevingscijfers.

Voor middelen die tot het verzekerde pakket horen bespreekt de behandelend arts met de patiënt welke behandelingen in het individuele geval van de patiënt mogelijk zijn, wat de effecten en bijwerkingen kunnen zijn, en wat de behandelwensen van de individuele patiënt zijn, zodat er samen een weloverwogen behandelkeuze kan worden gemaakt (samen beslissen).

**Q: hoe luidden de eerdere cieBOM adviezen en waarom is een herbeoordeling uitgevoerd**

In november 2018 beoordeelde cieBOM de adjuvante behandeling van stadium III melanoom patiënten met een BRAF-V600E- of BRAF-V600K-mutatie op basis van de resultaten van de COMBI-AD studie. In december 2023 vond een herbeoordeling plaats naar aanleiding van de aanpassing van de PASKWIL-criteria (de PASKWIL2023-criteria). Ook na aanpassing voldeed de behandeling aan de -criteria voor een voorlopig positief advies. In september 2024 zijn nieuwe gegevens van deze studie gepubliceerd. Het is de eerste keer dat er overlevingscijfers gerapporteerd zijn, hetgeen aanleiding was voor deze herbeoordeling. Dit is conform de beoordelingsystematiek van cieBOM.

**Q: Dabrafenib in combinatie met trametinib bij de adjuvante behandeling van volwassen patiënten met stadium III melanoom is herbeoordeeld. Wat is het definitieve advies?**

A: De herbeoordeling van de COMBI-AD-studie, waarin de combinatie van dabrafenib en trametinib werd onderzocht voor de adjuvante behandeling van patiënten met stadium III

melanoom, concludeert dat er geen statistisch significante verbetering in de overleving (OS) werd aangetoond. Dit betekent dat niet is aangetoond dat adjuvante behandeling met dabrafenib en trametinib leidt tot een betere overleving.

Gezien de afwezigheid van een overlevingsvoordeel wordt het eerder afgegeven voorlopig positieve advies op basis van de ziektevrije overleving omgezet in een negatief advies.

**Q: Waarom wordt de behandeling met dabrafenib en trametinib niet positief beoordeeld ondanks de verbetering in ziektevrije overleving?**

A: De beoordeling op basis van de PASKWIL-criteria voor adjuvante behandelingen houdt in dat een definitieve beoordeling gegeven wordt op basis van het al dan niet bereiken van een verbetering in overleving. In dit geval leidt dat tot een negatief advies aangezien de overleving met deze behandeling niet statistisch significant verbeterde.

Het doel van een adjuvante behandeling is zo veel mogelijk patiënten te genezen. Als er een betere ziektevrije overleving is (minder patiënten waarbij de ziekte terugkomt), dan hoop je dat je daarmee ook meer patiënten daadwerkelijk geneest. Dat blijkt niet het geval te zijn. Door de behandeling leven patiënten dus niet langer, alleen wordt de terugkeer van de ziekte gemiddeld later vastgesteld. Een van de redenen voor het de afwezigheid van overlevingswinst -terwijl de terugkeer van ziekte langer wordt uitgesteld- kan zijn dat de behandeling ook goed werkt bij patiënten waarbij de ziekte is teruggekomen. Als je alleen de patiënten zou behandelen waarbij de ziekte terug is gekomen, dan is de levensverwachting hetzelfde, maar stel je veel minder patiënten bloot aan de bijwerkingen van de behandeling.

**Q: Welke rol spelen andere behandelingen, zoals immuuntherapie, bij de overleving van patiënten met een BRAF-mutatie nadat de ziekte is teruggekomen?**

A: Het kan goed zijn dat medicijnen voor de behandeling van het melanoom heel goed werken als de ziekte terug is gekomen. Een voorbeeld van zo'n behandeling is immuuntherapie bij het melanoom. Door deze behandeling kunnen mensen langdurig overleven terwijl de ziekte terug is gekomen en/of er uitzaaiingen zijn. Daardoor kan de overleving net zo goed zijn als behandeling alleen aan mensen gegeven wordt bij wie de ziekte is teruggekeerd als wanneer het gegeven wordt in een eerder stadium aan alle mensen om te voorkomen dat de ziekte terugkomt. Als de ziekte terugkomt of bij uitzaaiingen kunnen patiënten met een BRAF-mutatie met dabrafenib en trametinib behandeld worden. Van deze medicijnen is bij patiënten met uitzaaiingen wel een overlevingsvoordeel aangetoond.

**Q: Wat betekent het dat de behandeling met dabrafenib en trametinib nu niet voldoet aan de PASKWIL-criteria?**

A: Dit betekent dat deze behandeling niet meer gestart zal worden bij patiënten met een stadium III melanoom. Patiënten die de behandeling al zijn gestart, kunnen deze afmaken.

**Q: Wat zijn de mogelijke bijwerkingen van de adjuvante behandeling met dabrafenib en trametinib, en hoe vaak komen die voor?**

A: Vlak na het starten van de behandeling krijgen veel patiënten koorts, dit treedt bij 63% van alle patiënten in enige mate op. Ongeveer de helft van alle patiënten ervaart klachten van misselijkheid, moeheid of hoofdpijn. Huiduitslag treedt bij ongeveer een kwart van de patiënten op. Ernstige bijwerkingen treden bij 41% van de patiënten op, waarbij koorts en

moeheid het meest voorkomend zijn. Een kwart van de patiënten stopte voortijdig met de behandeling vanwege bijwerkingen. Op de langere termijn heeft 12% van de patiënten een tweede vorm van kanker ontwikkeld, waarbij huidkanker in de vorm van een basaalcelcarcinoom het vaakst voorkwam. Dit is een bekend gevolg van dabrafenib en trametinib.

**Q: Wat betekent dit besluit voor patiënten die momenteel behandeld worden met dabrafenib en trametinib?**

A: Patiënten die deze behandeling al zijn gestart, kunnen deze gewoon afronden.

**Q: Om hoeveel mensen gaat dit?**

A: Een klein aantal patiënten in Nederland. In Nederland kon je adjuvante behandeling met dabrafenib en trametinib krijgen of immuuntherapie. In de afgelopen maanden, nadat de uitkomsten van de behandeling met dabrafenib en trametinib op een congres getoond werden, hebben veel patiënten van hun oncoloog al behandeling met immuuntherapie gekregen in plaats van met dabrafenib en trametinib.

**Q: Wat zijn de kosten van behandeling met dabrafenib en trametinib?**

A: De kosten voor de behandeling bedragen 158.319 euro per jaar per patiënt.

**Q: Wat zijn de alternatieven voor patiënten met stadium III melanoom met een BRAF-V600-mutatie als deze behandeling niet langer wordt aanbevolen?**

A: Patiënten kunnen in aanmerking komen voor adjuvante behandeling met immuuntherapie. Hiervoor is een voorlopig positief advies gegeven.

**Q: Wat is de betekenis van de subgroepanalyse in deze studie, en waarom hadden patiënten met een BRAF-V600K-mutatie minder baat bij de behandeling dan patiënten met een BRAF-V600E-mutatie?**

A: In de studie zijn 78 patiënten met een BRAF-V600K mutatie en 792 patiënten met een BRAF-V600E mutatie van hun tumor geïncorporeerd. De overleving lijkt bij de patiënten met een V600K-mutatie slechter met behandeling met dabrafenib en trametinib. Echter, deze groep patiënten is zo klein dat hier geen goede uitspraak over gedaan kan worden.

**Q: Waarom was de finale analyse van de COMBI-AD-studie minder krachtig dan oorspronkelijk gepland?**

A: Tijdens de duur van de studie (waarbij patiënten gemiddeld 8,3 jaar gevolgd zijn) zijn er 125 patiënten in de behandelgroep en 136 patiënten in de placebogroep overleden. Het aantal overlijdens was lager dan aanvankelijk verwacht. Dit betekent dat patiënten langer in leven bleven dan van te voren door het studieteam is ingeschat. Waarschijnlijk heeft dat te maken met de verbeterde behandel mogelijkheden na terugkeer van de ziekte in de afgelopen jaren.

**Q: Wanneer gaat het advies van cieBOM in?**

A: Het advies gaat per 1-1-2025 in.