NIEUWE BEHANDELINGEN VAN INOPERABEL OF GEMETASTASEERD KWAADAARDIG MELANOOM

- *Deze KCE has read for you werd opgesteld door Lorena San Miguel en Nadia Benahmed*

- *Gepubliceerd op 23 mei 2016*

KERNBOODSCHAPPEN

Het *Norwegian Knowledge Centre for the Health Services* publiceerde in november 2015 een studie over de werkzaamheid en de kosteneffectiviteit van zeven nieuwe moleculen voor de behandeling van inoperabel of gemetastaseerd kwaadaardig melanoom bij volwassenen. De gegevens van 17 RCT's werden geanalyseerd.

Voor de globale overleving (over een periode van twee jaar) hebben nivolumab of pembrolizumab als monotherapie, en de combinatie nivolumab+ipilimumab, vemurafenib+cobimetinib en dabrafenib+trametinib de hoogste probabiliteit om beter te zijn dan de andere behandelstrategieën.

Wat de veiligheid betreft, hebben nivolumab en pembrolizumab de laagste probabiliteit op ernstige, ongewenste bijwerkingen, maar de kwaliteit van bewijs was laag.

De kosteneffectiviteitsanalyse met alle interventies toont aan dat, op basis van de prijzen in Noorwegen, de ICER van al deze nieuwe behandelingen hoger ligt dan 100 000 euro per QALY.



SUMMARY OF THE PUBLICATION

- *Pike E, Torkilseng EB, Sæterdal I, Jimenez E, Odgaard-Jensen J, Harboe I, Klemp M. A health technology assessment of the new drugs for inoperable or metastatic malignant melanoma patients. Report from Kunnskapssenteret no. 22–2015. Oslo: Norwegian Knowledge Centre for the Health Services, 2015.*

KLIK OM MEER TE LEZEN

Kwaliteit van de publicatie

De kwaliteit van de review werd door twee KCE-onderzoekers afzonderlijk beoordeeld, met behulp van de AMSTAR tool. De behaalde score bedraagt 9/11.

Achtergrond

Kwaadaardig melanoom is een zeldzame kanker, en één van de meest agressieve huidkankers. Ze komt vooral voor bij een relatief jonge bevolking en men verwacht dat de incidentie in de toekomst zal stijgen.[1] Een patiënt met een stadium IV (gemetastaseerd) of inoperabel melanoom heeft een globale mediane overleving van 8 tot 18 maanden.[2] De recentste geneesmiddelen bieden nu hoop op een langere overleving, maar het gaat om multiple innovatieve, en vooral dure behandelingen (mono of gecombineerd), wat een grote uitdaging vormt voor de beleidsmakers.

Met de studie wilden de onderzoekers de relatieve werkzaamheid en de kosteneffectiviteit van 7 nieuwe farmacologische behandelingen nagaan (cobimetinib, dabrafenib, ipilimumab, nivolumab, pembrolizumab, trametinib en vemurafenib), in monotherapie of gecombineerd, bij volwassen patiënten met een inoperabel of gemetastaseerd melanoom.

Wat is KCE has read for you?
KCE has read for you is een samenvatting van een recent gepubliceerd hoogkwalitatief systematisch literatuuroverzicht of health technology assessment, dat relevant is voor het Belgische gezondheidszorgsysteem. KCE has read for you is niet gebaseerd op onderzoek dat werd gevoerd door het KCE, maar de oorspronkelijke publicatie werd wel geëvalueerd en gecontextualiseerd door KCE-onderzoekers. Meer details over de methodologie kan u vinden op de KCE-website.

KLIK OM MEER TE LEZEN

Dit document bevat:
- **De belangrijkste bevindingen** uit de geëvalueerde publicatie
- **Een contextualisering** binnen het Belgische gezondheidssysteem

Het document bevat geen:
- Aanbevelingen
- Gedetailleerde omschrijvingen

Betrouwbare oorspronkelijke publicatie
De methodologische kwaliteit van het systematisch literatuuroverzicht werd kritisch geëvalueerd met behulp van de AMSTAR tool

KLIK OM MEER TE LEZEN

Methode

De onderzoekers voerden in september 2015 een systematisch literatuuronderzoek van gerandomizeerde gecontroleerde klinische trials (*Randomized Controlled Trials* – RCT) uit.

Het risico op bias van de weerhouden studies werd onderzocht met behulp van het Handboek van de *Norwegian Knowledge Centre for the Health Services*,[3] het globale kwaliteitsniveau voor elk resultaat werd beoordeeld met de GRADE methode.

Wanneer gegevens uit de RCT's beschikbaar waren, voerden de onderzoekers een klassieke meta-analyse uit, van alle monotherapieën of gecombineerde behandelingen. Daarnaast deden ze netwerk meta-analyses, met dacarbazine als gemeenschappelijke comparator. De therapeutische interventies werden vervolgens gerangschikt op basis van hun probabiliteit op de beste resultaten voor elke uitkomst.

De belangrijkste uitkomsten van de kosteneffectiviteitsanalyse waren: globale overleving (*overall survival*), progressievrije overleving (*progression free survival*), gezondheidsgerelateerde levenskwaliteit (*health-related quality of life* - HRQoL) en veiligheid.

Voor het economische luik werd de werkzaamheid gemeten in gewonnen levensjaren gecorrigeerd voor levenskwaliteit (quality-adjusted life years - QALY) en in gewonnen levensjaren (life years gained - LYG) over een periode van 10 jaar.

Resultaten

De resultaten zijn gebaseerd op 17 RCT's uitgevoerd bij volwassenen met een inoperabel of gemetastaseerd kwaadaardig melanoomma

Doeltreffendheid

Rechtstreekse bewijzen (rechtstreekse vergelijkingen) over de globale overleving, de progressievrije overleving en ernstige bijwerkingen waren enkel beschikbaar voor drie monotherapieën (pembrolizumab versus ipilimumab en nivolumab versus ipilimumab). Hieruit bleek dat pembrolizumab en nivolumab de beste waren voor alle uitkomsten (meestal matig tot hoog niveau van bewijskracht). Men vond ook vijf rechtstreekse vergelijkingen tussen gecombineerde en monotherapieën, maar slechts één evalueerde alle uitkomsten. In alle gevallen kon een voordeel toegeschreven worden aan de gecombineerde behandeling.

Onrechtstreekse bewijzen (netwerk meta-analyses met dacarbazine als gemeenschappelijke comparator) toonden aan dat:

1. voor de globale overleving nivolumab of pembrolizumab als monotherapie, en de combinaties nivolumab + ipilimumab, vemurafenib + cobimetinib en dabrafenib + trametinib een hogere probabiliteit op goede resultaten hadden tegenover alle andere behandelstrategieën (zie tabel 1 voor de resultaten en bewijsniveaus).

2. voor de progressievrije overleving de combinaties dabrafenib + trametinib en vemurafenib + cobimetinib de hoogste probabiliteit op goede resultaten hadden. Het bewijsniveau van de meeste vergelijkingen uit de netwerk meta-analyse voor deze uitkomst is matig tot hoog.

3. voor de gezondheidsgerelateerde levenskwaliteit door een gebrek aan gegevens geen netwerk meta-analyse kon worden uitgevoerd.

Voorspellingen uit het cohortmodel (Markov) toonden een mediane overleving van ongeveer 12,5 maanden met ipilimumab en van ongeveer 19 maanden met nivolumab, pembrolizumab en de combinatie nivolumab + ipilimumab. De mediane overleving bedroeg ongeveer 11 maanden met de inhibitoren BRAF/MEK dabrafenib, vemurafenib en trametinib in monotherapie, en 17,5 maanden voor de combinaties dabrafenib + trametinib en vemurafenib + cobimetinib.

Ter vergelijking : de mediane overleving voor dacarbazine bedroeg 9 maanden. Deze voorspellingen zijn gebaseerd op bepaalde veronderstellingen (voor de details, zie volledig artikel) en moeten daarom met voorzichtigheid worden geïnterpreteerd.

Tabel 1: Hazard ratio's (en 95%BI) voor globale overleving (OS) over een periode van 2 jaar op basis van klassieke meta-analyses en een netwerk meta analyse (bron: the Norwegian Knowledge Centre for the Health Services report)

Interventie	HR vs dacarbazine (vergelijking per paar)	HR vs dacarbazine (netwerk MA)	Rangschikking	Niveau van bewijskracht van de netwerk MA
Nivolumab	0,42 (0,30; 0,59)	0,45 (0,30; 0,71)	0,85	Matig
Pembrolizumab	-	0,46 (0,26; 0,99)	0,81	Zeer laag
Nivolumab+Ipilimumab	-	0,48 (0,28; 0,90)	0,78	Laag
Vemurafenib+cobimetinib	-	0,50 (0,26; 0,96)	0,73	Matig
Dabrafenib+trametinib	-	0,55 (0,37; 0,84)	0,68	Laag
Ipilimumab+Dacarbazine	0,72 (0,59; 0,88)	0,70 (0,47; 0,99)	0,41	Hoog
Ipilimumab	-	0,69 (0,44; 1,26)	0,40	Zeer laag
Ipilimumab+glycoprotein 100	-	0,72 (0,40; 1,55)	0,36	Zeer laag
Dabrafenib	0,77 (0,52; 1,14)	0,73 (0,49; 1,10)	0,35	Matig
Trametinib	0,78 (0,57; 1,07)	0,78 (0,49; 1,22)	0,30	Laag
Vemurafenib	0,76 (0,63; 0,92)	0,77 (0,54; 1,10)	0,29	Matig
Dacarbazine	-	1	0,05	-

MA : meta-analyse; HR: hazard ratio

Veiligheid

Ondanks de 16 RCT's die ernstige bijwerkingen rapporteerden, konden er geen duidelijke conclusies worden getrokken over de veiligheid van de verschillende behandelstrategieën, omwille van het lage tot zeer lage kwaliteitsniveau van de beschikbare gegevens.

Kosteneffectiviteit

De evaluatie met alle interventies toonde aan dat, op basis van de opgegeven prijzen, alle nieuwe geneesmiddelen een incrementele kosteneffectiviteitsratio (*incremental cost effectiveness ratio* - ICER) hadden die hoger lag dan 100 000 euro / QALY, en 95 000 euro/LYG.
Hun introductie in de klinische praktijk zou een belangrijke budgetimpact hebben. Om deze impact te verkleinen zullen waarschijnlijk aanzienlijke prijsverminderingen nodig zijn.

DE BELGISCHE CONTEXT

In 2013 werden er 2635 nieuwe gevallen van kwaadaardig melanoom gediagnosticeerd in België (59% bij vrouwen en 41% bij mannen). Slechts 6% van deze patiënten zou in aanmerking komen voor de behandelingen die in deze review werden bestudeerd (~ 158 patiënten/jaar). Het totale aantal sterfgevallen door een kwaadaardig melanoom in België bedroeg 291 in 2012.[4]

Vijf van de zeven behandelingen uit de review van de *Norwegian Knowledge Centre for the Health Services* worden in België reeds terugbetaald. Trametinib wordt momenteel beoordeeld (RIZIV/INAMI), terwijl er over de terugbetaling van Cobimetinib nog geen beslissing genomen is.

Bijkomend onderzoek zou nuttig zijn om de beschikbare klinische gegevens te bevestigen, en om de impact van de behandelingen op de gezondheidsgerelateerde levenskwaliteit en de bijwerkingen ervan te beoordelen.

REFERENTIES

- *1. Belgian Cancer Registry. Cancer burden in Belgium 2004-2013, Belgian. Brussels 2015.*
- *2. Finn L, Markovic S N, Joseph R W. Therapy for metastatic melanoma: the past, present and future. BMC Medicine 2012; 10(23):1-10.*
- *3. Norwegian Knowledge Centre for the Health Services (Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten). Slik oppsummerer vi forskning. Håndbok for Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten 3.2. rev. utg. Oslo: Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten; 2013.*
- *4. Belgian Cancer Registry. Incidence Fact Sheets, Malignant Melanoma. Incidence Year 2013. 2015.*

a. Wat is het *Norwegian Knowledge Centre for the Health Services*?
Het *Norwegian Knowledge Centre for the Health Services* is een onafhankelijk wetenschappelijk onderzoekscentrum onder de voogdij van het Noorse Ministerie van Volksgezondheid. Zijn missie is het helpen ontwikkelen van de zorgkwaliteit.

b. What is GRADE ?
GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) is een systeem om de kwaliteit van wetenschappelijk bewijs na te gaan, o.a. in systematische reviews. Voor meer informatie, zie de website van GRADE en het KCE Process book.

Meer informatie over GRADE kan worden gevonden
- op de GRADE website
- in het KCE process book