

Vemurafenib en dabrafenib in combinatie met radiotherapie en het risico op verergerde radiotoxiciteit

A.H.M. de Vries Schultink ^{a*}, J. Koomen ^b,
B. van Triest ^c, J.J.M.A. Hendriks ^a, J.B.A.G. Haanen ^d,
J.H. Beijnen ^{ac} en A.D.R. Huitema ^{af}

^a Apotheek, Antoni van Leeuwenhoek, Amsterdam.

^b Universitair Medisch Centrum Groningen, Groningen.

^c Divisie Radiotherapie, Antoni van Leeuwenhoek, Amsterdam.

^d Divisie Immunologie, Departement Medische Oncologie, Antoni van Leeuwenhoek, Amsterdam.

^e Divisie Farmacoepidemiologie en Klinische Farmacologie, Utrecht Institute for Pharmaceutical Sciences, Universiteit Utrecht.

^f Apotheek, Universitair Medisch Centrum Utrecht.

* Correspondentie: ah.d.vriesschultink@nki.nl.

Geen belangenverstrengeling gemeld.

Citeer als: De Vries Schultink AHM, Koomen J, van Triest B, Hendriks JJMA, Haanen JBAG, Beijnen JH, Huitema ADR. Vemurafenib en dabrafenib in combinatie met radiotherapie en het risico op verergerde radiotoxiciteit. Nederlands Platform voor Farmaceutisch Onderzoek. 2018;3:a1669.

Kernpunten

- Ernstige gevallen van radiotoxiciteit zijn gerapporteerd bij gebruik van de BRAF-remmer vemurafenib in combinatie met radiotherapie.
- In de analyse van dit klinisch patiëntcohort werd verergerde radiotoxiciteit gezien bij 6,7% van de patiënten die radiotherapie en een BRAF-remmer gebruikten (vemurafenib of dabrafenib). Er traden geen fataliteiten op en toxiciteit was hanteerbaar.
- Er werd geen significant verschil gevonden voor de incidentie van verergerde radiotoxiciteit tussen vemurafenib en dabrafenib.

Inleiding

Op 20 oktober 2015 maakte Roche, samen met het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen en het European Medicines Agency, melding van verergerde radiotoxiciteit bij de combinatie van radiotherapie met vemurafenib [1]. In de melding werden ernstige gevallen van radiotoxiciteit gerapporteerd wanneer vemurafenib vóór, na of tijdens radiotherapie werd gebruikt. Enkele gevallen van deze verergerde radiotoxiciteit hebben geleid tot een fatale afloop. De melding rapporteerde in totaal

ABSTRACT

Vemurafenib and dabrafenib in combination with radiotherapy and the risk of aggravated radiotoxicity

OBJECTIVE

Firstly, to evaluate radiotoxicity in a cohort with patients receiving both radiotherapy and a BRAF inhibitor (BRAFi). Secondly, to identify whether the BRAFi used, dabrafenib or vemurafenib, is related to radiotoxicity.

DESIGN

This study is a retrospective cohort study, reflecting daily clinical practice.

METHODS

In total, 119 patients were included in this analysis. Patients were treated with vemurafenib (n = 42) or dabrafenib (n = 77) in combination with radiotherapy within a time frame of two months. The incidence of induced radiotoxicity was compared between both groups with a Fisher's exact test. A logistic regression analysis was performed to identify potential factors related to the probability of experiencing induced radiotoxicity: type of BRAFi, combination therapy with a MEK inhibitor, age, sequence of treatment and location, cumulative radiation dose and total incidences of radiotherapy.

RESULTS

Induced radiotoxicity was seen in 6.7% of all patients. In the vemurafenib group 4.8% of patients experienced induced radiotoxicity compared to 7.8% in the dabrafenib group, this difference was not significant (P = 0.71). The logistic regression analysis revealed that none of the analyzed factors were related to the probability of experiencing induced radiotoxicity.

CONCLUSION

Both vemurafenib and dabrafenib administered in combination with radiotherapy induced radiotoxicity. No preference for dabrafenib over vemurafenib exists. The induced toxicity was manageable and did not lead to fatalities in this cohort. No predictive factors could be identified.

20 casussen, waarbij een onderverdeling in *radiation recall* en radiosensibilisatie werd gemaakt. *Radiation recall* houdt in dat er een ernstige reactie ontstaat op de plaats van het eerder bestraalde gebied, waarbij systemische therapie (met vemurafenib) zeven dagen of langer na afloop van

radiotherapie is gestart. Radiosensibilisatie houdt in dat er verergering optreedt van de lokale stralingsreactie, anders dan de normaliter verwachte bestralingsschade, wanneer systemische therapie gelijktijdig of binnen zeven dagen na stoppen van radiotherapie wordt gegeven. In de melding ging het voornamelijk om cutane reacties die zich uitten in erytheem, hyperkeratose en eczematuze, vesiculaire en ulceratieve laesies. In de melding wordt aangeraden om patiënten die deze combinatie krijgen, nauwlettend te monitoren.

Vemurafenib is een serine-threoninekinase remmer geregistreerd voor de behandeling van patiënten met gemetastaseerd inoperabel melanoom met een *BRAF*-V600-mutatie. Vemurafenib inhibeert het gemuteerde eiwitkinase B-Raf en voorkomt daarmee proliferatie van tumoren met een gemuteerd *BRAF*-gen. Veelvoorkomende bijwerkingen zijn huiduitslag, fotosensitiviteit, hand-voetsyndroom, jeuk en erytheem [2]. Dabrafenib is, net als vemurafenib, een *BRAF*-remmer (*BRAF*i), en werd twee jaar na vemurafenib toegelaten (in 2013). Dabrafenib vertoont vergelijkbare bijwerkingen, hoewel bij dabrafenib koorts vaker voorkomt. In recente studies is aangetoond dat de combinatie van een *BRAF*i met een *MEK*-remmer (*MEK*i) progressievrije overleving en overlevingscijfers verbetert. Dit werd eerst aangetoond voor de combinatie dabrafenib plus trametinib, waarbij de combinatie werd vergeleken met dabrafenib plus placebo in de combi-D trial [2]. Hierop volgden nog twee gerandomiseerde fase III-studies: de CoBrim-studie, waarin vemurafenib plus cobimetinib werd vergeleken met vemurafenib plus placebo, en de combi-v-studie waarin dabrafenib en trametinib werd vergeleken met vemurafenibmonotherapie [3,4]. Als gevolg van deze studies worden patiënten met een inoperabel gemetastaseerd melanoom met *BRAF*-V600-mutatie nu voornamelijk met een combinatie van een *BRAF*i en een *MEK*i behandeld (vemurafenib plus cobimetinib of dabrafenib plus trametinib).

Het werkingsmechanisme van radiotherapie berust op het induceren van dubbelstrengs DNA-breuken die leiden tot celdood. Met name snel delende cellen zijn hier gevoelig voor. De verergerde radiotoxiciteit bij de combinatie van radiotherapie en een *BRAF*i is in de huidige literatuur voornamelijk beschreven in casuïstische mededelingen. Als advies naar de kliniek wordt ook hierin klinische monitoring van patiënten aangeraden [5,6]. Verergerde radiotoxiciteit wordt ook gemeld bij de combinatie van dabrafenib met radiotherapie in verschillende casuïstische mededelingen [7,8]. In tegenstelling tot vemurafenib, is voor dabrafenib, een dergelijke melding aan zorgverleners over verergerde radiotoxiciteit niet gedaan. Het mechanisme achter de geïnduceerde radiotoxiciteit is onduidelijk, echter worden *BRAF* wildtype cellen door behandeling met een *BRAF*i aangezet tot proliferatie, in tegenstelling tot *BRAF*-V600-gemuteerde tumorcellen waarbij proliferatie juist wordt geremd [9]. Hierdoor zouden de niet-*BRAF*-gemuteerde huidcellen extra gevoelig kunnen zijn voor radiotherapie en dit kan mogelijk leiden tot verergerde radiotoxiciteit [8].

Het doel van dit onderzoek is om te bepalen in welke mate verergerde radiotoxiciteit bij de combinatie van een *BRAF*i en radiotherapie wordt gezien in een klinisch patiëntencohort en daarnaast of er een voorkeur voor dabrafenib dan wel vemurafenib bestaat, wanneer deze middelen met radiotherapie worden gecombineerd.

Methoden

Patiënten

Patiënten die in het Antoni van Leeuwenhoek zijn behandeld met vemurafenib of dabrafenib in de periode van registratie tot 1 januari 2017 werden geselecteerd met behulp van *Anatomical Therapeutic Chemical* (ATC)-codes. De elektronische patiëntendossiers werden doorzocht en de volgende gegevens zijn vastgelegd: leeftijd, combinatie met radiotherapie, dosering *BRAF*i, dosering en fracties van radiotherapie, tijd tussen *BRAF*i-behandeling en radiotherapie, locatie van bestraling en combinatietherapie met *MEK*i (cobimetinib of trametinib). Verergerde radiotoxiciteit werd gerapporteerd wanneer er in het dossier *radiation recall* of radiosensibilisatie werd omschreven of wanneer radiotoxiciteit werd aangeduid als zijnde erger dan gebruikelijk.

Een tijdsframe van twee maanden vóór en na radiotherapie werd gehanteerd voor selectie van de patiënten. Deze tijdsperiode is vastgesteld op basis van de gerapporteerde meldingen van toxiciteit en de halfwaardetijden van vemurafenib en dabrafenib. In de gerapporteerde casussen was de latentietijd ongeveer 27 dagen. De halfwaardetijd van vemurafenib is 30 tot 120 uur. Dabrafenib heeft een aanzienlijk kortere halfwaardetijd van 8 tot 10 uur. De actieve carboxy- en desmethylmetabolieten van dabrafenib hebben een halfwaardetijd van 21 tot 22 uur. Naar verwachting zal er één maand na stoppen met systemische therapie geen relevante concentratie *BRAF*i in het lichaam aanwezig zijn. Daarnaast zal de radiotherapie nog voor acute effecten kunnen zorgen tot zes weken na de bestraling [10].

Er werd onderscheid gemaakt tussen vier verschillende sequenties van behandelingen:

- gelijktijdige behandeling met *BRAF*i en radiotherapie (groep G);
- een ingelaste pauze, waarbij de *BRAF*i tijdelijk wordt gestopt voorafgaand aan (\leq twee maanden) en/of na radiotherapie (\leq twee maanden) (groep P);
- eerst behandeling met radiotherapie, daarna start met *BRAF*i, waarbij de *BRAF*i wordt gestart binnen twee maanden na radiotherapie (groep RT-*BRAF*i);
- eerst behandeling met *BRAF*i daarna radiotherapie, waarbij behandeling met de *BRAF*i binnen twee maanden voor aanvang radiotherapie nog wordt gebruikt.

Statistische analyse

De incidentie van *radiation recall* en radiosensibilisatie in beide groepen werd vergeleken met behulp van een Fisher's exacttoets. Daarnaast is bekeken of de cumulatieve doseringen radiotherapie gecorreleerd konden worden aan

de incidentie van verergerde radiotoxiciteit. Tot slot is een logistische regressie uitgevoerd om te evalueren of de verschillende factoren de waarschijnlijkheid van het optreden van verergerde radiotoxiciteit konden verklaren. Hierbij is de gehele dataset samengenomen, vemurafenib en dabrafenib, en zijn de volgende factoren onderzocht: type BRAFi, combinatie met MEKi, leeftijd, sequentie (vier groepen en overlap versus geen overlap in behandeling), bestralingsgebied, aantal fracties en totaal aantal bestralingsessies toegediend. Databewerking en statistische analyse werden uitgevoerd in R (versie 3.0.1.)

Resultaten

Patiënten

In totaal werden 418 patiënten geïncludeerd die vemurafenib of dabrafenib kregen. Hiervan kregen 188 patiënten (45%) een BRAFi in combinatie met radiotherapie: voor, na of gelijktijdig met BRAFi-therapie. Initieel werden er 59 patiënten geïdentificeerd die zowel vemurafenib als radiotherapie kregen. Hiervan werden 9 patiënten elders bestraald, waardoor informatie over toxiciteit niet bekend was en daarnaast vielen 8 patiënten buiten het vooraf gedefinieerde interval van twee maanden. In de dabrafenibgroep werden 129 patiënten geïdentificeerd die werden behandeld in combinatie met radiotherapie. Hiervan werden er 7 elders behandeld en 45 vielen buiten het vooraf gedefinieerde interval. Uiteindelijk werden er 42 patiënten in de vemurafenibgroep geïncludeerd, en 77 in de dabrafenibgroep. Een overzicht van de inclusie is weergegeven in figuur 1. Patiëntkarakteristieken van de geselecteerde patiënten zijn weergegeven in tabel 1.

Statistische analyse

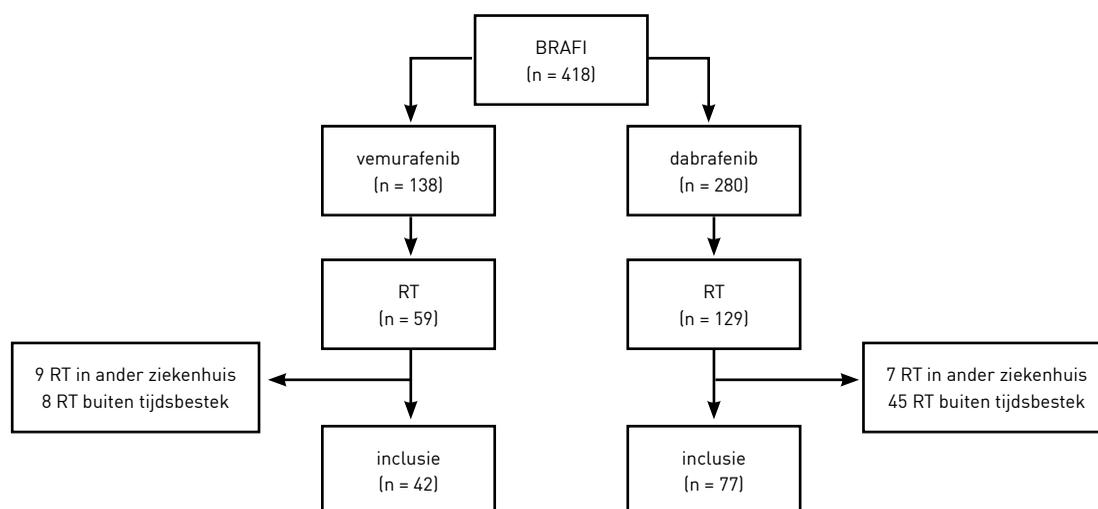
Verergerde radiotoxiciteit kwam voor bij 6,7% van de patiënten ($n = 8$) die een BRAFi in combinatie met radiotherapie kregen, waarbij geen van de gevallen heeft geleid tot een fatale afloop. In de vemurafenibgroep was de incidentie 4,8% ($n = 2$) en in de dabrafenibgroep 7,8% ($n = 6$) (tabel 2). Er werd geen significant verschil gevonden voor de incidentie van verergerde radiotoxiciteit tussen de vemurafenib- en dabrafenibgroep. (Fisher's exacttoets, $P = 0,71$).

De cumulatieve doseringen radiotherapie (fractie centiGray) waren vergelijkbaar tussen de vemurafenib- en dabrafenibgroep (figuur 2). Patiënten met toxiciteit in de vemurafenibgroep kregen lagere cumulatieve doseringen radiotherapie dan patiënten die geen verergerde radiotoxiciteit hadden. De doseringen in de toxiciteitsgroep van dabrafenib lijken hoger in vergelijking tot de groep die geen verergerde toxiciteit had, echter wordt dit bepaald door twee individuen. De logistische regressie wees uit dat geen van de factoren significant gerelateerd waren aan de waarschijnlijkheid van het optreden van verergerde radiotoxiciteit. In tabel 3 zijn de karakteristieken van de 8 patiënten met een gerapporteerde, verergerde radiotoxiciteit weergegeven.

Beschouwing

Op basis van deze retrospectieve analyse, gebaseerd op de dagelijkse klinische praktijk, kan geconcludeerd worden dat er geen voorkeur bestaat voor de combinatie dabrafenib met radiotherapie boven vemurafenib met radiotherapie met betrekking tot het optreden van verergerde radiotoxiciteit. In dit klinische cohort kwam de verergerde radiotoxiciteit bij de combinatiegroep met dabrafenib niet significant

Figuur 1 Stroomdiagram voor inclusie patiënten in de vemurafenib- en dabrafenibgroep



Tijdsframe van twee maanden voor en na radiotherapie is aangehouden.
BRAFi: BRAF-remmer, RT: radiotherapie.

Tabel 1 Patiëntkarakteristieken

	Vemurafenib + RT (n = 42)	Dabrafenib + RT (n = 77)
Leeftijd (jaren, mediaan [spreiding])	53 (29-83)	58 (28-80)
Sequentie RT en BRAFi (n [%])		
• gelijktijdig	17 (41)	26 (34)
• pauze	7 (17)	11 (14)
• eerst RT dan BRAFi	9 (21)	25 (32)
• eerst BRAFi dan RT	9 (21)	15 (20)
Tijd tussen behandelingen (dagen, mediaan [spreiding])		
• gelijktijdig	7 (1,0-19)	3 (7,0-233)
• pauze voor RT	6 (1,0-20)	19 (1,0-77)
• pauze na RT	21 (4,0-56)	13 (1,0-54)
• eerst RT dan BRAFi	13 (5,0-52)	17 (3,0-51)
• eerst BRAFi dan RT		
Dosering RT		
• totale dosering in cGy (gemiddelde [spreiding])	2400 (800-7200)	2400 (800-5400)
• aantal fracties (mediaan [spreiding])	5 (1,0-20)	5 (1,0-20)
Locatie RT (aantal [%])		
• hersenen	27 (64)	43 (55)
• botmetastasen	11 (26)	24 (32)
• overig	4 (10)	10 (13)
Combinatie met MEKi (n [%])		
• nee	40 (95)	41 (53)
• ja	2 (5)	36 (47)

RT: radiotherapie, BRAFi: BRAF-remmer, cGy: centigray, MEKi: MEK-remmer.

vaker voor dan bij vemurafenib. Hierbij is de cumulatieve radiotherapiedosering geen voorspeller voor het optreden van toxiciteit en ook de combinatie met een MEKi, leeftijd, sequentie van behandeling (vier groepen en overlap versus geen overlap in behandeling), bestralingsgebied, aantal fracties en totaal aantal bestralingssessies toegediend, konden de verergerde toxiciteit niet verklaren.

Ondanks eerdere publicatie van casuïstische mededelingen waarbij radiotoxiciteit werd geïnduceerd door de combinatie dabrafenib en radiotherapie, is er geen melding afgegeven door regulatoire instellingen zoals voor vemurafenib [2,3]. Op basis van de huidige analyse wordt echter een vergelijkbare verergering van radiotoxiciteit gezien voor dabrafenib. Het advies om patiënten nauwlettend klinisch te monitoren is om die reden dus ook van toepassing op de dabrafenibcombinatie. De klinische monitoring is echter niet geprotocolleerd en per ziekenhuis verschillend. Doordat de volgorde van behandeling in deze analyse niet bepaalend was voor de mate van toxiciteit, is het niet mogelijk om een start-stop criterium af te leiden voor patiënten die een BRAFi gebruiken en tevens bestraald moeten worden. Gezien 80% van de patiënten die beide therapieën gelijktijdig kregen geen toxiciteit ondervond, is het de vraag of starten en stoppen met een BRAFi de beste strategie is waarbij ook de afweging tussen risico op toxiciteit en inlevering op effectiviteit een rol speelt. Patiënten met sympto-

matische hersen- of botmetastasen kunnen een betere kwaliteit van leven krijgen door behandeling met radiotherapie. Daarnaast is niet bekend wat het uitgangrisico is van verergerde radiotoxiciteit voor patiënten met gemetastaseerd inoperabel melanoom die wel bestraald worden maar geen systemische therapie krijgen.

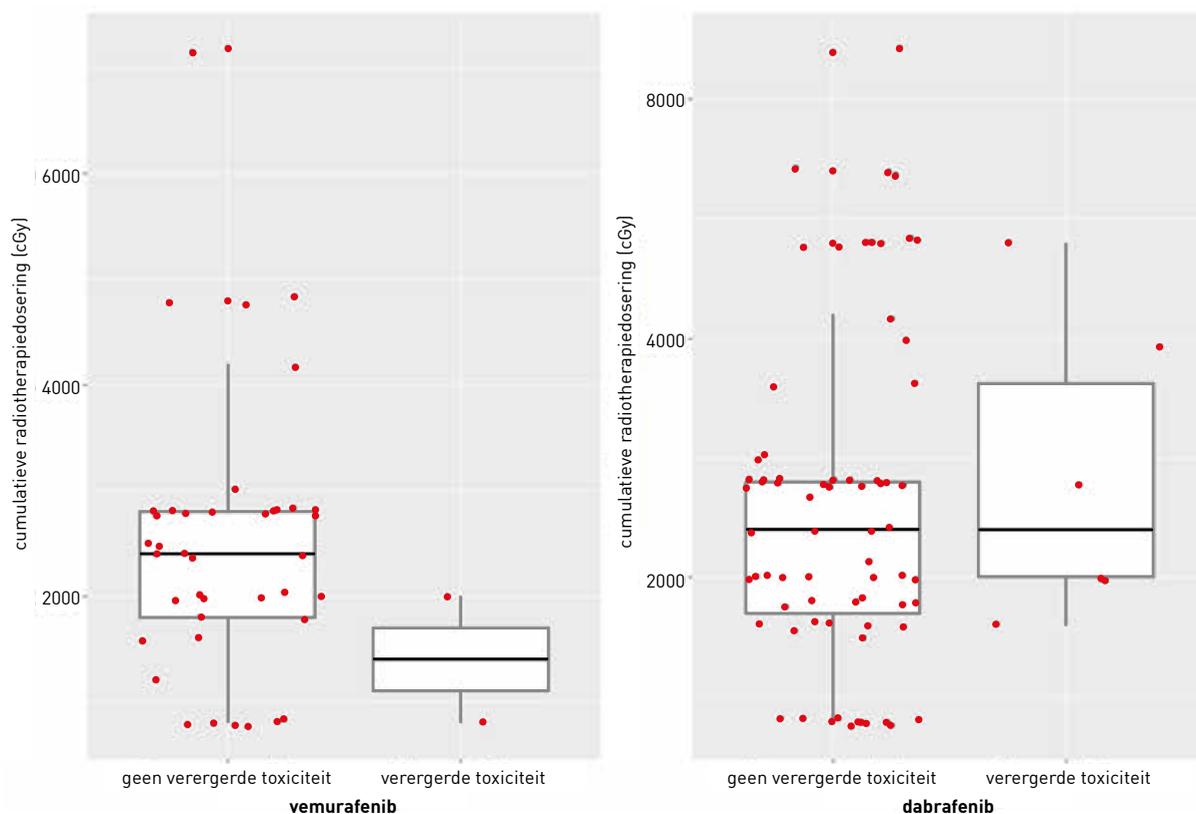
Deze analyse is gebaseerd op een patiëntcohort uit het Antoni van Leeuwenhoek die in de periode vanaf registratie van de BRAFi tot 1 januari 2017 met dabrafenib of vemurafenib in combinatie met radiotherapie zijn behandeld en geeft daardoor een goed beeld van de klinische praktijk. Hoewel de radiotoxiciteit vaak tot hevige en pijnlijke reacties kan leiden, is er in dit cohort geen fataliteit opgetreden zoals gerapporteerd in de waarschuwingmelding.

De studie is gelimiteerd door de retrospectieve opzet. Toxiciteit kan daardoor mogelijk ondergerapporteerd zijn.

Tabel 2 Resultaten verergerde radiotoxiciteit

	Vemurafenib (n = 42)	Dabrafenib (n = 77)
Voorval (aantal [%])	2 (4,8%)	6 (7,8%)
Geen voorval (aantal)	40	71

Voorval: radiosensibilisatie of *radiation recall*.

Figuur 2 Boxplots van cumulatieve doseringen radiotherapie voor de vemurafenib- en dabrafenibgroep

cGy: centigray.

Tabel 3 Patiëntkarakteristieken groep met voorvallen

Patiënt	BRAFi	Sequentie	Minste dagen tussen behandeling	Bestralingsgebied	RT dosering cumulatief (cGy)	Gecombineerd met MEKi
1	V	G	-	bot	800	nee
2	V	RT-BRAFi	4	hersenen	2000	nee
3	D	P	4	hersenen	2000	ja
4	D	RT-BRAFi	2	oesophagus	3900	nee
5	D	G	-	bot	1600	nee
6	D	P	7	hersenen	2000	nee
7	D	RT-BRAFi	13	hersenen	2800	ja
8	D	G	-	hersenen	4800	ja

BRAFi: BRAF-remmer, V: vemurafenib, D: dabrafenib, G: gelijktijdige behandeling, RT-BRAFi: eerst behandeling met radiotherapie dan met BRAFi, P: pauze voor en na radiotherapie, RT: radiotherapie, cGy: centigray, MEKi: MEK-remmer.

Daarentegen zijn patiënten die elders zijn bestraald en niet werden vervolgd in het Antoni van Leeuwenhoek niet geïnccludeerd. Daarnaast is het onderscheid tussen gangbare radiotoxiciteit en geïnduceerde radiotoxiciteit vaak slecht te beoordelen en aan subjectiviteit onderhevig.

In conclusie laat deze studie zien dat dabrafenib en vemurafenib beide kunnen leiden tot verergerde radio-

toxiciteit. Deze verergerde radiotoxiciteit is echter hanteerbaar en, in dit cohort, niet fataal gebleken. Klinische monitoring wordt aanbevolen, maar is tot op heden niet geprotocolleerd. Prospectief onderzoek is nodig om een dergelijke protocollering te ontwikkelen waarbij factoren worden geïdentificeerd die het risico op verergerde radiotoxiciteit kunnen voorspellen. ■

Literatuur

1. Waarschuwing om voorzichtig te zijn met gebruik Zelboraf in combinatie met radiotherapie [internet]. College ter Beoordeling van Geneesmiddelen 2015. Beschikbaar op: <https://www.cbg-meb.nl/actueel/nieuws/2015/10/20/waarschuwing-om-voorzichtig-te-zijn-met-gebruik-zelboraf-in-combinatie-met-radiotherapie> [geraadpleegd: voorjaar 2017].
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 Aug 1;386(9992):444-51.
3. Larkin J, Ascierto PA, Dréno B, et al. Combined vemurafenib and cobimetinib in BRAF-mutated melanoma. *N Engl J Med*. 2014 Nov 13;371(20):1867-76.
4. Grob JJ, Amonkar MM, Karaszewska B, et al. Comparison of dabrafenib and trametinib combination therapy with vemurafenib monotherapy on health-related quality of life in patients with unresectable or metastatic cutaneous BRAF Val600-mutation-positive melanoma (COMBI-v): results of a phase 3, open-label, randomised trial. *Lancet Oncol*. 2015 Oct;16(13):1389-98.
5. Conen K, Mosna-Firlejczyk K, Rochlitz C, et al. Vemurafenib-induced radiation recall dermatitis: case report and review of the literature. *Dermatology* 2015;230:1-4.
6. Anker CJ, Ribas A, Grossmann AH, et al. Severe liver and skin toxicity after radiation and vemurafenib in metastatic melanoma. *J Clin Oncol*. 2013 Jun 10;31(17):e283-7.
7. Satzger I, Degen A, Asper H, Kapp A, Hauschild A, Gutzmer R. Serious skin toxicity with the combination of BRAF inhibitors and radiotherapy. *J Clin Oncol*. 2013 May 1;31(13):e220-2.
8. Pulvirenti T, Hong A, Clements A, et al. Acute radiation skin toxicity associated with BRAF Inhibitors. *J Clin Oncol*. 2016 Jan 20;34(3):e17-20.
9. Lacouture ME, O'Reilly K, Rosen N, Solit DB. Induction of cutaneous squamous cell carcinomas by RAF Inhibitors: cause for concern? *J Clin Oncol* 2012 Jan 20;30:329-330.
10. Maddocks-Jennings W, Wilkinson JM, Shillington D. Novel approaches to radiotherapy-induced skin reactions: a literature review. *Complement Ther Clin Pract*. 2005 Nov;11(4):224-31.