

ADVIES VAN WERKGROEP MELANOOM WIN-O

# Behandeling van het gemetastaseerd melanoom anno 2016

De afgelopen 5 jaar hebben zich revolutionaire veranderingen in de behandeling van het gemetastaseerd melanoom voorgedaan. Kort nadat een optimale plaatsbepaling was vastgesteld voor BRAF-remmers en ipilimumab, zijn recentelijk MEK-remmers (cobimetinib en trametinib) en anti-PD-1-antilichamen (nivolumab en pembrolizumab) ter beschikking gekomen. De vraag is: hoe kunnen deze nieuwe (uiterst kostbare) medicijnen het best worden ingezet?

## BRAF/MEK-remmercombinaties

Op dit moment zijn de BRAF/MEK-remmercombinaties dabrafenib-trametinib en vemurafenib-cobimetinib geregistreerd voor patiënten met een BRAF-V600E- of BRAF-V600K-gemuteerd gemetastaseerd melanoom. Deze mutaties komen ongeveer bij de helft van de melanoompatiënten voor. Alhoewel de registratiestudies in de eerste lijn werden gedaan, zijn deze medicijnen ook geschikt om in latere lijnen te worden ingezet. Kenmerkend is dat respons over het algemeen snel optreedt en dat in de eerste lijn bij ongeveer 70 procent van de patiënten een partiële dan wel complete remissie optreedt. Het bijwerkingsprofiel van beide combinaties komt redelijk overeen. Echter: bij de combinatie dabrafenib-trametinib worden koorts/rillingen relatief vaak gezien, terwijl

bij vemurafenib-cobimetinib de huidtoxiciteit en fototoxiciteit meer op de voorgrond staan.

De gecombineerde behandeling geeft in de gehele studiepopulatie een hogere responskans en een 5 tot 7 maanden overlevingsverbetering ten opzichte van BRAF-remming alleen. Uit subgroep-analyses blijkt dat met name bij patiënten met een normaal LDH deze winst optreedt. Bij patiënten met verhoogd LDH is er nauwelijks winst van combinatiebehandeling. Aanvankelijk had men de indruk dat responsen voor een beperkte duur waren, maar nu komen er steeds meer gegevens dat BRAF/MEK-remmers ook zeer langdurige responsen kunnen induceren en lijkt lange overleving niet

alleen meer te zijn voorbehouden aan immunotherapie. De vraag blijft echter of de medicatie dan levenslang moet worden voortgezet.

## Ipilimumab

Ipilimumab is inmiddels 5 jaar geregistreerd voor de behandeling van het gemetastaseerd melanoom. Ipilimumab heeft weliswaar een veel lagere responskans dan BRAF/MEK-remming, maar heeft aangetoond een langdurige overleving te kunnen geven. Het intreden van het effect is meestal later dan wordt gezien bij de BRAF/MEK-remmers. Belangrijke auto-immuunbijwerkingen van ipilimumab zijn dermatitis, colitis, hepatitis en hypofysitis, die over het algemeen goed te behandelen zijn met corticosteroiden en zo nodig anti-TNF- $\alpha$ -antistoffen of andere immunomodulerende middelen. Hypofysitis leidt tot een hypofysefunctie-uitval die meestal levenslange suppletie met hormonen noodzakelijk maakt. Bij ongeveer 20 procent van de met ipilimumab behandelde patiënten kan een overleving van meerdere jaren worden geïnduceerd en wordt voorzichtig aan genezing gedacht. Anderzijds zijn er inmiddels voldoende aanwijzingen dat patiënten met een slechte per-

formance en/of een minstens tweemaal verhoogd LDH geen baat hebben van ipilimumab. De grootste winst van ipilimumab wordt vooral behaald bij patiënten met relatief weinig ziekte en een normaal LDH.

### Nivolumab en pembrolizumab

De checkpointremmers nivolumab en pembrolizumab zijn antilichamen gericht tegen de PD-1-receptor (*programmed death 1*) op T-cellen, B-cellen en *natural killer*-cellen. Binding aan deze receptor blokkeert de interactie met het ligand (PD-L1 en PD-L2) op onder meer tumorcellen en voorkomt daarmee het negatieve signaal naar de anti-tumorimmuncellen. Deze checkpointinhibitie resulteert in een versterkte antitumorrespons en is in staat tumorresponsen te induceren bij, onder meer, melanoompatiënten. Fase III-studies hebben inmiddels aangetoond dat anti-PD-1-antilichamen de progressievrije en totale overleving verbeteren in zowel de eerste als tweede lijn. De geobserveerde responskans (20-40 procent) is hoger dan wordt gezien bij ipilimumab, en de responsen lijken ook sneller op te treden. In een vergelijkende studie in de eerste lijn zijn de anti-PD-1-antilichamen superieur aan ipilimumab zowel wat betreft effectiviteit als toxiciteit. Tijdens behandeling met anti-PD-1-antilichamen wordt colitis minder vaak gezien, terwijl ontregeling van de schildklierfunctie juist vaker voorkomt. In het algemeen kan worden gesteld dat de immuungerelateerde bijwerkingen tijdens anti-PD-1-behandeling minder frequent en minder ernstig zijn dan met ipilimumab. Er bestaat op dit moment nog wel onduidelijkheid over de optimale duur van behandeling. In sommige trials werden patiënten behandeld tot progressie, in andere tot 2 jaar of tot het bereiken van een complete remissie. Uit anekdotische informatie blijkt dat de respons kan aanhouden na stoppen van de behandeling en dat bij recidief het opnieuw starten van de behandeling weer een respons kan induceren. Aangezien de ervaring met de anti-PD-1-behandeling nog rela-

tief beperkt is, kan er nog geen uitspraak worden gedaan of responsen na deze immunotherapie langer dan 10 jaar kunnen duren, zoals wel gezien is met ipilimumab.

### DMTR

Omdat het gemetastaseerd melanoom een relatief zeldzame ziekte is, de therapie met veel bijwerkingen gepaard kan gaan en de behandelingen erg kostbaar zijn, is de systemische behandeling van deze ziekte gecentraliseerd in 14 ziekenhuizen verspreid over Nederland. Deze centra hebben de verplichting om de karakteristieken, behandelingen en bijwerkingen van alle patiënten te registreren in de Dutch Melanoma Treatment Registry (DMTR). Deze database zal ons inzicht verschaffen over hoe melanoompatiënten, ziekenhuizen en geneesmiddelen het doen in Nederland.

### Consensus

In 2015 hebben behandelaars van de melanoomcentra een consensusbijeenkomst gehad over de optimale behandeling van het gemetastaseerd melanoom. Vanwege het ontbreken van goede vergelijkende studies is geen volledig wetenschappelijk onderbouwd advies te geven over keuze en sequentie van behandelingen. De adviezen zijn dan ook gebaseerd op zowel wetenschappelijke publicaties, resultaten gepresenteerd op congressen en persoonlijke ervaring van de behandelaars. De consensus is dat in de eerste lijn bij patiënten met relatief indolente ziekte en een normaal LDH ongeacht de BRAF-mutatiestatus de voorkeur uitgaat naar immunotherapie. Omdat anti-PD-1-behandeling superieur is aan ipilimumab, heeft deze de voorkeur. De kortere behandeling met ipilimumab (4 kuren) is wel te overwegen bij patiënten met weinig of indolente ziekte, aangezien deze patiënten bij onverwacht snelle progressie of afwezigheid van een respons alsnog een anti-PD-1-behandeling kunnen krijgen. De resultaten uit fase III-studies en farmacokinetiekstudies met pembrolizumab suggereren dat de in de fase III-studie onderzochte dosis van 10 mg/kg equivalent is aan de geregistreerde dosis van 2 mg/kg eenmaal per 3 weken.

Hoewel er geen vergelijkende studies zijn tussen nivolumab (3 mg/kg elke 2 weken) en pembrolizumab (2 mg/kg elke 3 weken) zijn we voldoende overtuigd dat deze middelen vergelijkbaar zijn wat betreft bijwerkingen en effectiviteit. We hebben afgesproken de anti-PD-1-behandeling maximaal 2 jaar te continueren. Bij een complete remissie kan de anti-PD-1-behandeling worden gestopt en bij recidief kan herintroductie worden overwogen.

Bij BRAF-gemuteerd melanoom met normaal LDH kan gecombineerde BRAF/MEK-remming ook worden overwogen als eerstelijns behandeling. Het ontbreken van noodzakelijke infuusbehandeling is een voordeel; patiënten worden eenmaal per 4 weken gecontroleerd. Daarnaast kan deze behandeling gemakkelijker in een latere lijn worden ingezet. Nadeel van deze therapie is dat deze behandeling waarschijnlijk niet kan worden gestopt.

Bij een- tot tweemaal verhoogd LDH heeft anti-PD-1-immunotherapie de voorkeur boven ipilimumab. Gecombineerde BRAF/MEK-remming heeft bij een verhoogd LDH geen duidelijke meerwaarde boven BRAF-remming alleen. Mogelijk dat verder onderzoek (bijvoorbeeld moleculair, PET-scan) aanvullende subgroepen kan identificeren die baat hebben bij deze doelgerichte combinatiebehandeling. Er is nog geen uitspraak te doen of bij een verhoogd LDH een anti-PD-1-behandeling de voorkeur heeft boven de inzet van BRAF-remmers. Bij patiënten met matige performance en symptomatische metastasen heeft BRAF-remming wel de voorkeur, aangezien deze behandeling een zeer snelle respons en verbetering van kwaliteit van leven kan bewerkstelligen.

Bij een minstens tweemaal verhoogd LDH en/of slechte performance wordt ipilimumab als niet zinvol beschouwd. Er is in →

deze situatie een duidelijk verminderde responskans op anti-PD-1-antilichamen en daarom heeft BRAF-remming de voorkeur. Bij patiënten zonder BRAF-mutatie die in een redelijk goede conditie verkeren en een minstens tweemaal verhoogd LDH hebben, is behandeling met anti-PD-1-antilichamen nog te overwegen.

### Chemotherapie

Dacarbazine speelt met een toenemend aantal effectieve middelen een steeds bescheidener rol. De responskans is 10

tot 20 procent en bij 2 tot 3 procent van de patiënten wordt zelfs een complete remissie gezien. Aangezien deze behandeling goed wordt verdragen, is dacarbazine te overwegen bij contra-indicaties of progressie op de eerder genoemde behandelingen.

Aangezien alle patiënten worden geregistreerd in de DMTR, is het de verwachting dat wij in de nabije toekomst meer inzicht zullen krijgen in de doelmatigheid van de diverse melanoombehandelingen in de genoemde subgroepen.

### Conclusie

Concluderend kan worden gesteld dat de nieuwe middelen voor de behandeling van het gemetastaseerd melanoom kostbaar zijn en ernstige bijwerkingen tot gevolg kunnen hebben. Ervaring met her-

kenning en de passende behandeling van deze bijwerkingen is essentieel. Daarnaast vereist de moleculaire analyse van het melanoom, indicatiestelling en timing van behandeling expertise. Vanwege de expertise met deze behandelingen en de mogelijkheid patiënten maximaal te laten profiteren van nieuwe therapieën in trialverband, is het belangrijk om alle patiënten met een gemetastaseerd melanoom zo spoedig mogelijk te verwijzen naar één van de melanoomcentra. Daar kan een zorgvuldige afweging worden gemaakt voor een behandeling (of het afzien hiervan) met één van deze nieuwe, kostbare middelen. Bovendien kan door de onderlinge samenwerking verder onderzoek worden gedaan naar biomarkers en optimale sequentie van de nieuwe behandelingen. ←

Deze publicatie is opgesteld namens de internist-oncologen van de Werkgroep Melanoom van de Werkgroep Immunotherapie Nederland voor Oncologie (WIN-O: [www.win-o.nl](http://www.win-o.nl)).

- Dr. Fons (A.)J. van den Eertwegh, VU Medisch Centrum, Amsterdam (voorzitter Werkgroep Melanoom WIN-O)
- Dr. Maureen Aarts, Maastricht UMC+
- Dr. Franchette W.P.J. van den Berkmortel, Zuyderland MC, Geleen-Heerlen
- Prof. dr. Christian U. Blank, Antoni van Leeuwenhoek, Amsterdam
- Dr. Gerard Groenewegen, UMC Utrecht
- Dr. Jan Willem B. de Groot, Isala, Zwolle
- Prof. dr. John B.A.G. Haanen, Antoni van Leeuwenhoek, Amsterdam
- Prof. dr. Geke A.P. Hospers, UMC Groningen
- Dr. Ellen (H.)W. Kapiteijn, LUMC, Leiden
- Rutger H.T. Koornstra, Radboudumc, Nijmegen
- Dr. Wim H.J. Kruit, Erasmus MC, Rotterdam
- Mariette Labots, VU Medisch Centrum, Amsterdam
- Dr. Djura Piersma, Medisch Spectrum Twente, Enschede
- Dr. Roos S. van Rijn, Medisch Centrum Leeuwarden
- Dr. Hans (J.)V. van Thienen, Antoni van Leeuwenhoek, Amsterdam
- Dr. Bert Jan ten Tije, Amphia Ziekenhuis, Breda
- Dr. Art Vreugdenhil, Máxima Medisch Centrum, Eindhoven

### Literatuur

- Atkinson V, Larkin J, McArthur G, et al. Improved overall survival with cobimetinib and vemurafenib in advanced BRAFV600-mutated melanoma and biomarker correlates of efficacy. Abstract Society for Melanoma Research 2015 Congress.
- Kang SP et al. Relationship between pembrolizumab exposure and efficacy/safety in 1016 patients with advanced or metastatic melanoma. Abstract #3344 European Cancer Congress 2015.
- Kelderman S, Heemskerck B, van Tinteren H, et al. Lactate dehydrogenase as a selection criterion for ipilimumab treatment in metastatic melanoma. *Cancer Immunol Immunother* 2014;63(5):449-58.
- Larkin J, Ascierto PA, Dréno B, et al. Combined vemurafenib and cobimetinib in BRAF-mutated melanoma. *N Engl J Med* 2014 13;371(20):1867-76.
- Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, et al. Combined nivolumab and ipilimumab or monotherapy in untreated melanoma. *N Engl J Med* 2015 2;373(1):23-34.
- Long GV, Stroykovskiy D, Gogas H, et al. Combined BRAF and MEK inhibition versus BRAF inhibition alone in melanoma. *N Engl J Med* 2014 13;371(20):1877-88.
- Long GV, Stroykovskiy 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 1;386(9992):444-51.
- Long GV, Grob JJ, Davies M, et al. Baseline and postbaseline characteristics associated with treatment benefit across dabrafenib and trametinib registration pooled data. Abstract Society for Melanoma Research 2015 Congress.
- Ribas A, Puzanov I, Dummer R, et al. Pembrolizumab versus investigator-choice chemotherapy for ipilimumab-refractory melanoma (KEYNOTE-002): a randomised, controlled, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2015;16(8):908-18.
- Robert C, Schachter J, Long GV, et al; KEYNOTE-006 investigators. Pembrolizumab versus ipilimumab in advanced melanoma. *N Engl J Med* 2015 25;372(26):2521-32.
- 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.
- Robert C, Long GV, Brady B, et al. Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation. *N Engl J Med* 2015;372(4):320-30.
- Robert C, Karaszewska B, Schachter J, et al. Two year estimate of overall survival in COMBI-v, a randomized, open-label, phase III study comparing the combination of dabrafenib (D) and trametinib (T) with vemurafenib (Vem) as first-line therapy in patients (pts) with unresectable or metastatic BRAF V600E/K mutation-positive cutaneous melanoma. Abstract #3301 European Cancer Congress 2015.
- Schadendorf D, Hodi FS, Robert C, et al. Pooled analysis of long-term survival data from phase II and phase III trials of ipilimumab in unresectable or metastatic melanoma. *J Clin Oncol*. 2015;33(17):1889-94.