



Behandeling van het gemetastaseerd melanoom

V. Kruse

De ontwikkeling van nieuwe geneesmiddelen, zoals checkpointremmers en doelgerichte therapieën, meer specifiek BRAF- en MEK-remmers, heeft aanleiding gegeven tot een spectaculaire vooruitgang in de behandeling van het gemetastaseerd melanoom. Om alle relevante therapeutische opties te bewaken dient er op het moment van diagnose steeds een bepaling van de BRAF-mutatie te gebeuren. Bij patiënten met een bewezen BRAF-mutatie kan er gekozen worden tussen doelgerichte therapie en immunotherapie. Bij patiënten zonder BRAF-mutatie zal de behandeling zich baseren op immunotherapie, in de vorm van checkpointremmers volgens terugbetaling, of nieuwere behandelingen in klinische studie.

IMMUNOTHERAPIE

De eerste checkpointremmer goedgekeurd voor de behandeling van gemetastaseerd melanoom was ipilimumab (Yervoy®, BMS). [1] Tot op heden heeft ipilimumab nog steeds een plaats in de behandeling van het gemetastaseerd melanoom, maar eerder in een latere fase van de ziekte, gezien de beschikbaarheid van nieuwe geneesmiddelen met superieure overall survival (OS) en progression free survival (PFS) en minder uitgesproken toxiciteit (zie BADO-richtlijnen, figuur 1). Tot nu toe zijn er het meest data beschikbaar van de anti-PD1-antilichamen nivolumab (Opdivo®) en pembrolizumab (Keytruda®).

In de Keynote 006-studie (n = 834) werd pembrolizumab vergeleken met ipilimumab bij anti-CTLA4/anti-PD1-naïeve patiënten met een gemetastaseerd melanoom. De toediening van ipilimumab was beperkt tot 4 cycli conform de internationale standaarden. De behandeling met pembrolizumab werd voortgezet voor maximum 2 jaar. Een volledige behandelreeks met pembrolizumab werd gedefinieerd als minimaal 94 weken therapie en minimaal een stabiele ziekte op het moment van onderbreking. In de pembrolizumabgroep was de 4-jaars OS 41,7% vergeleken met een 4-jaars OS van 34,1% in de ipilimumabgroep. De response rate was eveneens hoger in de



update 11/2017

RECOMMENDATION MANAGEMENT STAGE IV MELANOMA

*These recommendations may serve as a guidance but need to be tuned according to the specific situation, among which the tumor kinetics, the type of clinical trial, ...
The most important options are in bold; the options are not necessarily in order of preference.*

	1° line	2° line	3° line
BRAF negative	<ul style="list-style-type: none"> > anti-PD1 > ipilimumab + anti-PD1 > for solitary/few metastases: consider surgery* or gamma knife** > consider clinical trial 	<ul style="list-style-type: none"> > ipilimumab > anti-PD1 > chemotherapy > (imatinib in case of c-kit mutation) > consider clinical trial > consider best supportive care*** 	<ul style="list-style-type: none"> > chemotherapy > (imatinib in case of c-kit mutation) > consider clinical trial > consider best supportive care***
BRAF positive	<ul style="list-style-type: none"> > BRAF+MEKinhibitor > as in BRAF negative 	<ul style="list-style-type: none"> > as in BRAF negative > BRAF+MEKinhibitor in patients not responding to immunotherapy 	<ul style="list-style-type: none"> > rechallenge with BRAF/MEK inhibitor**** > as in BRAF negative

* mostly for one or few metastases of the brain, lung; for some metastases of GI tractus, skin/soft tissue, other

** mostly for one or few metastases of the brain

*** may also include surgery / radiotherapy

**** rechallenge after progression on BRAF/MEK inhibitor in first line and immunotherapy in second line (preferably min 12 weeks)

Figuur 1. BADO-richtlijnen.

Oncoloog, afdeling Medische Oncologie/Kankercentrum, UZ Gent, België

pembrolizumabgroep, 42% versus 17% in de ipilimumabgroep. Van de 834 patiënten hebben in totaal 103 patiënten de behandeling met pembrolizumab volbracht. 20 maanden na het stopzetten van de therapie was 86% (n = 89 patiënten) vrij van progressie. Van de 19 patiënten met progressieve ziekte na 2 jaar behandeling met pembrolizumab, werd de behandeling met pembrolizumab bij 8 patiënten herstart. Van deze 8 patiënten had 1 patiënt progressieve ziekte, één patiënt had een complete respons, 3 patiënten hadden een partiële respons en 3 hadden stabiele ziekte. Deze gegevens zijn belangrijk voor de klinische praktijk. Na 4 jaar ziet men nog steeds een antitumoraal effect van pembrolizumab en een groot deel van de patiënten blijft in remissie na onderbreking van de therapie. [2]

In *CheckMate 067* werd het effect van nivolumab al dan niet in combinatie met ipilimumab onderzocht bij de novo-patiënten met een gemetastaseerd melanoom (n = 945). Nivolumab en de combinatie nivolumab en ipilimumab gaf aanleiding tot een significant betere PFS en OS dan Ipilimumab monotherapie, echter ook met een hoger risico op toxiciteit (graad 3/4 toxiciteit 16,3% in de nivolumabgroep, 55% in de nivolumab/ipilimumab-groep en 27,3 % in de ipilimumab-groep). Ook de response rate was beter in de nivolumab- en in de nivolumab/ipilimumabgroep vergeleken met ipilimumab monotherapie (44% en 58% versus 19%). [3] Gelet op het risico op ernstige toxiciteit wordt de combinatietherapie in de klinische praktijk vooral gebruikt bij patiënten met hersenmetastasen. Ondanks de à priori slechte prognose, kunnen patiënten met een hersengemetastaseerd melanoom baat hebben bij immunotherapie (of targeted therapie) in eerste lijn zonder voorafgaande radiotherapie. Dit werd aangetoond aan de hand van een fase 2-studie: 46% van de asymptomatische patiënten, zonder radiotherapie vooraf, behandeld met ipilimumab/nivolumab, vertoonden een intracranieële respons versus 20% van de patiënten behandeld met nivolumab. [4]

Is de respons op immunotherapie voorspelbaar?

PDL1 wordt beschouwd als een mogelijke biomarker voor respons op anti-PD1, maar gezien verschillende moeilijkheden, zoals technische uitdagingen bij bepaling van de marker en tumorheterogeniteit, is bepaling van PD-L1 nog niet rijp voor gebruik in de klinische praktijk. In de fase 1bstudie *Keynote 001* werd een hogere response rate aangetoond bij patiënten met een hogere graad van PDL1-expressie. In de *Checkmate 067* werd tevens het verschil in effect bij PDL1-positieve en PDL1-negatieve tumoren bestudeerd. Bij patiënten met tumoren positief voor PD-L1 (PD-1 ligand \geq 5%) was de mediane PFS gelijk in de nivolumab/ipilimumab- en de nivolumabgroep (PFS 14 maanden), maar bij patiënten met PD-L1-negatieve tumoren (PD-L1 < 5%), was de PFS langer met de combinatie dan met nivolumab monotherapie (11,2 maanden vs. 5,3 maanden). De predictieve waarde van PD-L1 is nog onduidelijk, maar de vermelde resultaten getuigen van een betere respons op anti-PD1 bij een hogere graad van PD-L1-expressie en een betere respons met de combinatietherapie bij patiënten met PD-L1-negatieve tumoren.

Bijwerkingen op immunotherapie – de zogenoemde irAE's

Het is een bekend fenomeen, dat checkpointremmers aanleiding kunnen geven tot unieke bijwerkingen, de zogenoemde *immune-related adverse events* (irAE's). Typische bijwerkingen zijn rash, vitiligo, colitis, pneumonitis, hepatitis, thyreoïditis, en hypofysitis. Deze bijwerkingen verschillen in graad en ernst; niettemin is snelle diagnose en interventie van groot belang. Zoals boven aangehaald geven de anti-PD1-antlichamen minder uitgesproken toxiciteit en betere respons, terwijl de combinatie anti-PD1/anti-CTLA4 nog meer toxiciteit veroorzaakte.

DOELGERICHTE THERAPIE – BRAF/MEK-REMMERS

De BRAF- en MEK-remmers (PO) zijn werkzaam bij 40 à 50% van alle melanoompatiënten met een bewezen BRAF-mutatie. In de Combi-D werd de combinatie dabrafenib (Tafinlar®) plus trametinib (Mekinist®) vergeleken met dabrafenib monotherapie. Er werd een duidelijk overlevingsvoordeel aangetoond voor de combinatietherapie en deze behandeling geniet dan ook de voorkeur bij het opstarten van een doelgerichte therapie bij patiënten met een BRAF-gemuteerd gemetastaseerd melanoom. De meest recente update vermeldde een drie jaar OS van respectievelijk 58% voor de combinatietherapie versus 32% voor dabrafenib monotherapie. [5] De combinatie dabrafenib/trametinib werd ook reeds onderzocht en werkzaam bevonden bij patiënten met hersenmetastasen. Zelfs bij patiënten met symptomatische hersenmetastasen is er een effect te verwachten. [6] De meest voorkomende bijwerkingen in de dabrafenib/trametinibgroep waren pyrexie, rillingen, vermoeidheid, huiduitslag en nausea. Graad 3-4-bijwerkingen worden beschreven bij 32% van de patiënten in de combinatietherapiegroep versus 31% in de dabrafenib monotherapiegroep. [7]

Vemurafenib (Zelboraf®) plus combinatinib (Cotellic®) is ook een beschikbare combinatie-BRAF-remmer met een MEK-remmer. Vemurafenib plus combinatinib heeft in een fase 3-studie een bewezen betere PFS en OS vergeleken met de vemurafenib monotherapie. Gezien een verwacht hoger risico op toxiciteit wordt deze behandeling minder vaak voorgeschreven. [8]

DE JUISTE THERAPIEKEUZE?

Het bepalen van de juiste therapie vormt een grote uitdaging in de klinische praktijk. Bij patiënten met een bewezen BRAF-mutatie, veel metastasen, verhoogd LDH en een performance status 1 à 2 wordt er vaak gekozen voor doelgerichte therapie in eerste lijn. Typerend voor doelgerichte therapie met BRAF-/MEK-remmers is een snelle respons op de behandeling, wat nodig is bij deze populatie. Bij patiënten zonder BRAF-mutatie is de keuze beperkt tot immunotherapie. Meestal wordt er gekozen voor anti-PD1 in eerste lijn, tenzij de patiënt zich presenteert met hersenmetastasen. In dat geval wordt er soms gekozen voor de combinatietherapie nivolumab/ipilimumab. Immunotherapie kan bij een goede respons gestaakt worden na verloop van tijd, met een blijvende respons nadien, terwijl de doelgerichte therapieën in principe worden doorgezet tot progressie. De therapeutische opties worden per lijn en type melanoom (BRAF-gemuteerd versus BRAF wild type) aangehaald in de BADO-richtlijnen figuur 1.

LITERATUUR

1. Wolchok JD, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, et al. Overall Survival with combined nivolumab and ipilimumab in advanced melanoma. *N Engl J Med* 2017;377(14):1345-56. doi: 10.1056/NEJMoa1709684. Epub 2017 Sep 11.
2. Schachter J, Ribas A, Long GV, et al. Pembrolizumab versus ipilimumab for advanced melanoma: final overall survival results of a multicentre, randomised, open-label phase 3 study (KEYNOTE-006). *Lancet*. 2017;390(10105):1853-62. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31601-X. Epub 2017 Aug 16
3. Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, et al. Combined nivolumab and ipilimumab or monotherapy in untreated melanoma. *N Engl J Med* 2015;373(1):23-34. doi: 10.1056/NEJMoa1504030. Epub 2015 May 31.
4. Long GV, Atkinson V, Lo S, et al. Combination nivolumab and ipilimumab or nivolumab alone in melanoma brain metastases: a multicentre randomised phase 2 study. *Lancet Oncol* 2018;19(5):672-81. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30139-6. Epub 2018 Mar 27.
5. Long GV, Flaherty KT, Stroyakovskiy D, et al. Dabrafenib plus trametinib versus dabrafenib monotherapy in patients with metastatic BRAF V600E/K-mutant melanoma: long-term survival and safety analysis of a phase 3 study. *Ann Oncol* 2017;28(7):1631-9. doi: 10.1093/annonc/mdx176.

De complete literatuurlijst is, vanaf drie weken na publicatie in dit tijdschrift, te vinden op www.nvdv.nl.

SAMENVATTING

De ontwikkeling van nieuwe geneesmiddelen, zoals checkpointremmers en doelgerichte therapieën, meer specifiek BRAF- en MEK-remmers, heeft aanleiding gegeven tot een spectaculaire vooruitgang in de behandeling van het gemetastaseerd melanoom. Om alle relevante therapeutische opties te bewaken dient er op het moment van de diagnose steeds een bepaling van de BRAF-mutatiestatus te gebeuren. Bij patiënten met een bewezen BRAF-mutatie kan er gekozen worden tussen doelgerichte therapie en immunotherapie. Bij patiënten zonder BRAF-mutatie zal de behandeling zich baseren op immunotherapie, onder de vorm van checkpointremmers, of nieuwere behandelingen in klinische studie. De anti-PD1-antilichamen, nivolumab en pembrolizumab, worden vaak voorgeschreven in eerste lijn gezien de superieure OS (*overall survival*) en PFS (*progression free survival*) vergeleken met ipilimumab. Checkpoint-remmers kunnen steeds aanleiding geven tot unieke bijwerkingen, de zogenaemde *immune-related adverse events* (irAE's). Typische bijwerkingen zijn rash, vitiligo, colitis, pneumonitis, hepatitis, thyreoïditis en hypofysitis. Deze bijwerkingen verschillen in graad en ernst; niettemin is snelle diagnose en interventie van groot belang. Het risico op toxiciteit is hoger bij de combinatie nivolumab/ipilimumab vergeleken met anti-PD1-monotherapie met nivolumab of pembrolizumab. De respons op immunotherapie kan blijvend zijn, ook na het staken van de therapie. Op dit moment is de kans op een respons op immunotherapie onmogelijk te voorspellen, ook al wordt de biomarker PD-L1 uitgebreid bestudeerd in deze context. Indien men voor een doelgerichte therapie kiest in geval van een bewezen BRAF-mutatie, geniet de combinatie dabrafenib/trametinib momenteel de voorkeur.

TREFWOORDEN

gemetastaseerd melanoom – BRAF-mutatie – doelgerichte therapie – immunotherapie

SUMMARY

The development of new drugs, such as checkpoint inhibitors and targeted therapies, BRAF and MEK inhibitors in particular, has led to major improvements in the treatment of metastatic melanoma. In order to consider all relevant therapeutic options, the BRAF mutation status should be evaluated at the time of diagnosis. In patients with a proven BRAF mutation, a choice can be made between targeted therapy and immunotherapy. In patients without a BRAF mutation the strategy will be based on immunotherapy, such as checkpoint inhibitors, or newer treatments in clinical trials. The anti-PD1 antibodies, nivolumab and pembrolizumab, are often prescribed in the first line given the superior OS (*overall survival*) and PFS (*progression free survival*) compared to ipilimumab. Checkpoint inhibitors can still induce unique side effects, the so-called 'immune-related adverse events' (irAEs). Typical side effects are rash, vitiligo, colitis, pneumonitis, hepatitis, thyroiditis and hypophysitis. These side effects differ in degree and severity; nevertheless rapid diagnosis and intervention are of great importance. The risk of toxicity is higher with the combination of nivolumab/ipilimumab compared to anti-PD1 monotherapy with nivolumab or pembrolizumab. The response to immunotherapy can be permanent even after discontinuation of therapy. At present, the probability of a response to immunotherapy is impossible to predict, even though the biomarker PD-L1 is being extensively studied in this setting. If a targeted therapy is chosen in case of a proven BRAF mutation, the combination of dabrafenib/trametinib is for the time being preferred.

KEYWORDS

metastatic melanoma – BRAF mutation – targeted therapy – immunotherapy

Gemelde (financiële) belangenverstrengeling
Geen

CORRESPONDENTIEADRES

Vibeke Kruse

E-mail: vibeke.kruse@uzgent.be