



1

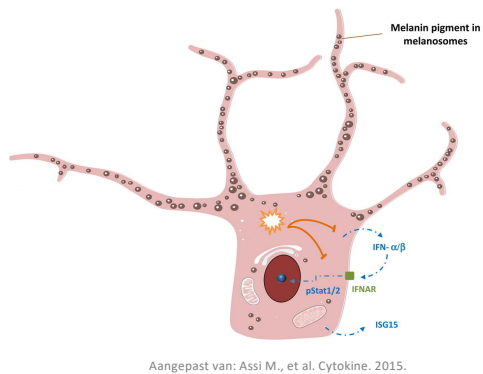
Inhoudstafel	
1. Wat is gevorderd melanoom?	
2. Behandelingsvormen en –principes	
3. Zorgstandaard anno 2019-2020	
4. Vragen en antwoorden in 2023	
• Inleidende begrippen bij studies	
• Welke therapie eerst?	
• Immunotherapie: gecombineerd of niet?	
• Gecombineerd immunotherapie: welke dosis?	
• Immunotherapie EN doelgerichte therapie?	
5. Zorgstandaard anno 2023 (?)	
6. Specifieke scenario's	
• Hersenmetastasen	
• Oligometastasen en opeerbaar gevorderd melanoom	
7. Belangrijke afwegingen voor patiënten	
8. Conclusies	
	Komen NIET aan bod:
	• Talimogene laherparepvec (T-VEC)
	• Relatlimab
	• Ceralasertib

2

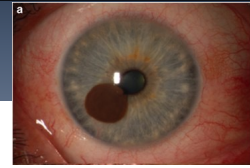
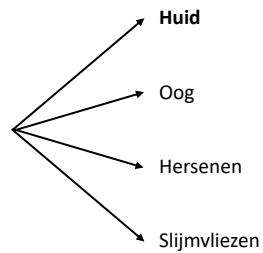
Wat is (gevorderd) melanoom ?

Melanoom = kwaadaardige tumor, afkomstig van melanocyt

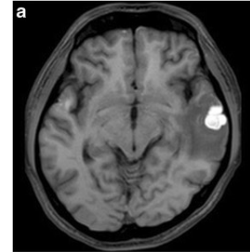
Melanocyt = pigment (melanine) producerende cel



Aangepast van: Assi M., et al. Cytokine. 2015.



Kaliki S, et al. Eye. 2017.



Fujimori K, et al. Neurosurg Rev. 2018.



Castañó S, et al. Clin Adv Periodontics. 2017.

3

T (tumor)

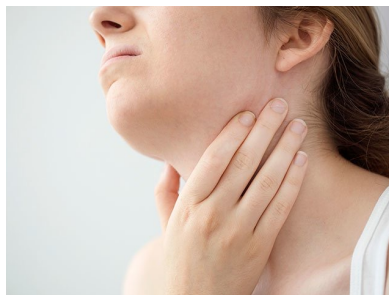
N (node)

M (metastasis)



Stadium I: Breslow dikte < 2 mm
zonder ulceratie
Stadium II: Breslow dikte ≥ 2 mm
OF ≥ 1 mm met ulceratie

‘Lokaal’



Stadium III: Regionale lymfeklieren
OF ‘MSI-lletsels’

‘Regionaal of
Lokaal gevorderd’



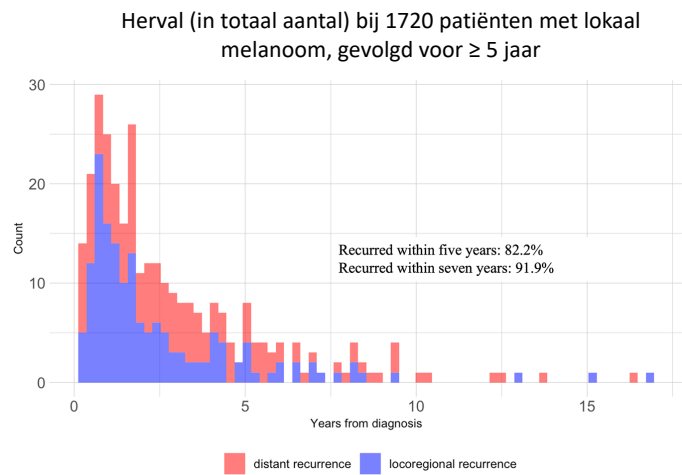
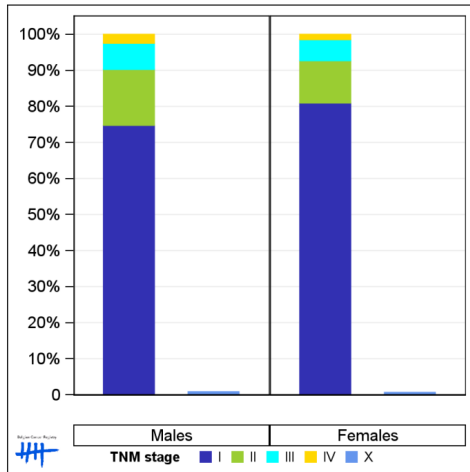
Stadium IV: Letsels op afstand
in organen en/of in klieren

‘Gevorderd’

Amin MB, et al. AJCC Cancer Staging Manual (8th edition). Springer International Publishing. 2017.

4

Epidemiologie

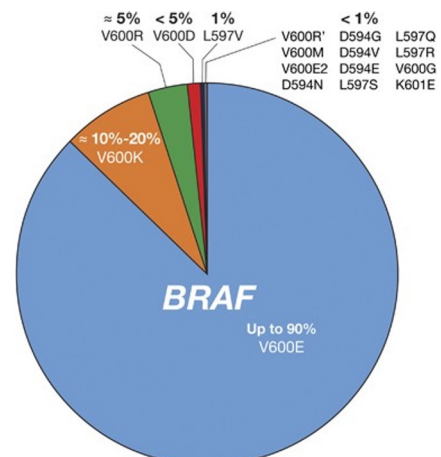
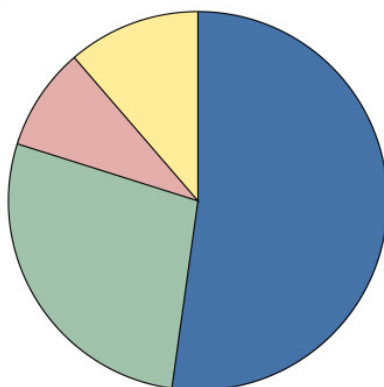


Belgian Cancer Registry. Cancer Fact Sheet Melanoma ICD10: C43. Belgium. 2020.
Wan G, et al. NPJ Preci Oncol. 2022.
von Schuckmann LA, et al. JAMA Dermatol. 2019.

5

Genetisch landschap

■ BRAF ■ Ras ■ NF1 ■ Wild-type or other
Cutaneous



Aangepast van: Schadendorf D. Lancet. 2018.
Cheng L. Mod Pathol. 2018.

6

Behandelvormen bij melanoom

Lokaal/gericht

Heelkunde



Radiotherapie



Systemisch

Doelgerichte therapie



Immuuntherapie

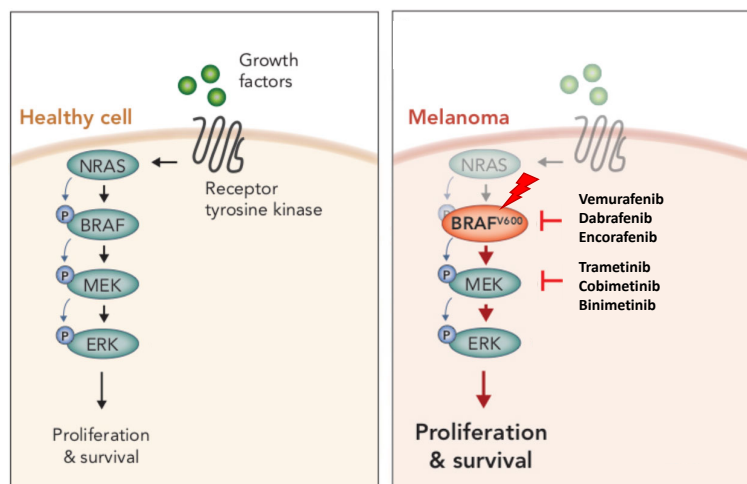


Chemotherapie



7

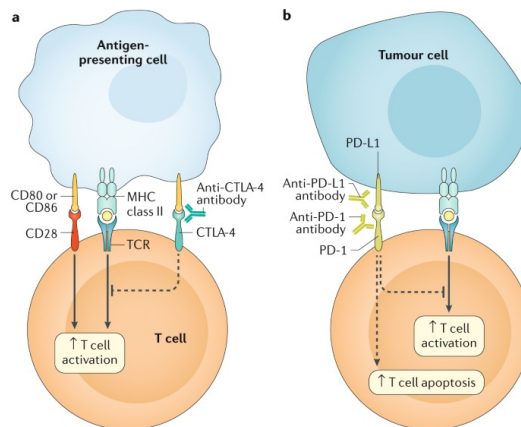
Doelgerichte therapie



Aangepast van: Lelliot E., et al. Front. Oncol. 2021.

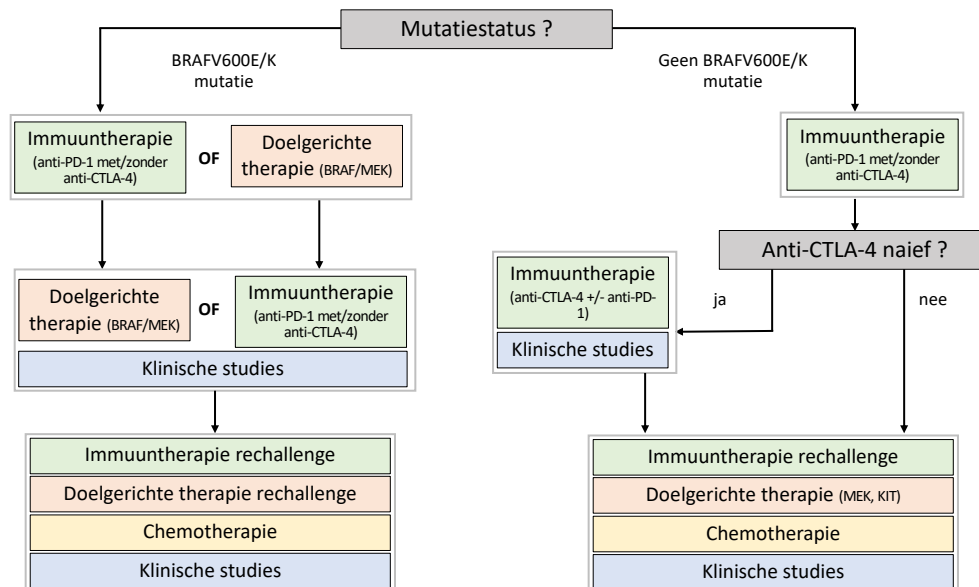
8

9



Wykes M, et al. Nat Rev Immunol. 2017.
Ramos-Casals M, et al. Nat Rev Dis Primers. 2020.

9



Michielin O, et al. ESMO Guidelines Committee. Ann Oncol. 2019.
Seth R, et al. J Clin Oncol. 2020.

10

Inleidende begrippen bij studies

Responskans (ORR)

RECIST criteria	Complete respons (CR)	=>	verdwijnen van alle letsels lymfeklieren < 10 mm diameter	} ORR
	Partiële respons (PR)	=>	≥ 30 % afname geen nieuwe letsels geen toename van andere letsels	
	Stabiele ziekte (SD)	=>	Geen CR, PR of SD	} DCR
	Ziekteprogressie (PD)	=>	≥ 20 % toename nieuwe letsels toename van andere letsels	

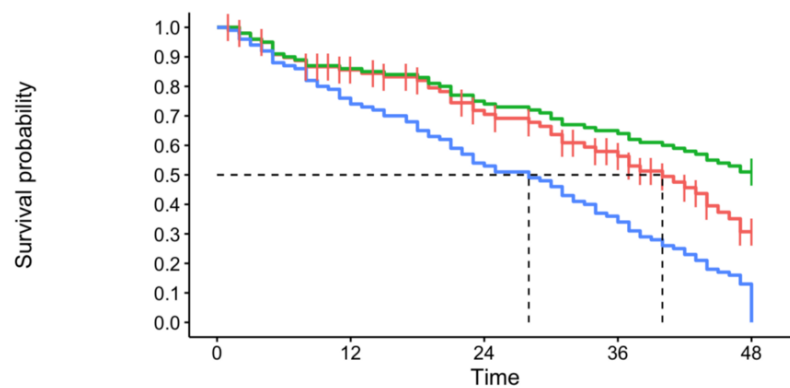
Overlevingsduur (OS) Tijd vanaf start van behandeling tot overlijden

Ziektevrije overleving (PFS) Tijd vanaf start van behandeling tot overlijden OF ziekteprogressie

Mediaan Middenste van alle waarden, gerangschikt van laag naar hoog

11

Kaplan-Meier curve



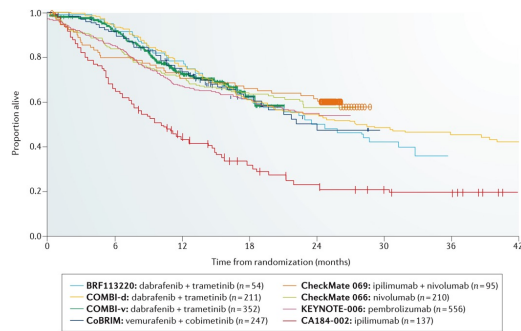
Number at risk (number censored)

Scenario=Actual	100 (0)	76 (12)	54 (21)	36 (30)	13 (51)
Scenario=Best	100 (0)	86 (0)	75 (0)	65 (0)	51 (51)
Scenario=Worst	100 (0)	76 (0)	54 (0)	36 (0)	13 (0)

Van Paemel L. Towards Data Science. 2019.

12

Welke therapie eerst?



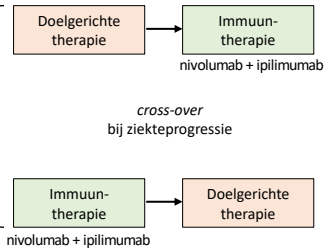
Nature Reviews | Clinical Oncology

SECOMBIT & DREAMSEQ

Niet eerder behandelde patiënten
inoperabel melanoom



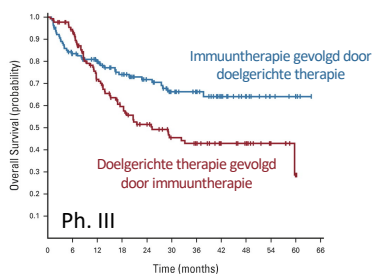
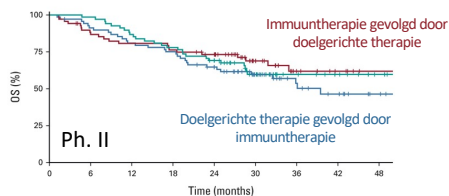
1:1 randomisatie



Luke, et al. Nat Rev Clin Oncol. 2017.

13

SECOMBIT & DREAMSEQ



Responskans (BORR)	SECOMBIT	DREAMSEQ
Immuuntherapie	44,9 %	46 %
Immuuntherapie na doelgerichte therapie	25,7 %	29,6 %
Doelgerichte therapie	87,0 %	43 %
Doelgerichte therapie na immuuntherapie	57,9 %	47,8 %

eos
WETENSCHAP
Gezondheid

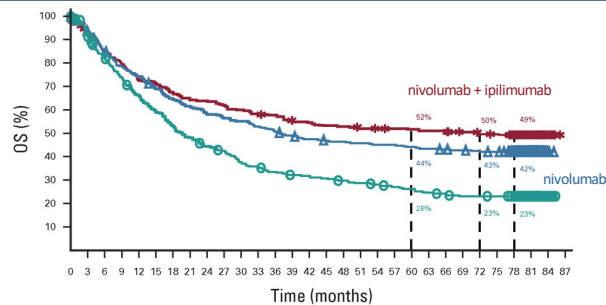
Vooruitblik 2023 - Waarom zijn sommige kankers kruisresistent aan verschillende behandelingen?

<https://www.eoswetenschap.eu/gezondheid/voortblik-2023-waarom-zijn-sommige-kankers-kruisresistent-aan-verschillende>

Atkins M, et al. J Clin Oncol. 2023.
Ascierto P, et al. 2023.
Haas, et al. Nat Cancer. 2021.

14

Immuuntherapie: gecombineerd of niet?



	Nivolumab + Ipilimumab	Nivolumab
Mediane overleving (OS)	72,1 m.	36,9 m.
Responskans (ORR)	58 %	45 %
Mediane responsduur	Niet bereikt	90,8 m.
Percentage zonder behandeling (van de overlevenden)	77 %	70 %

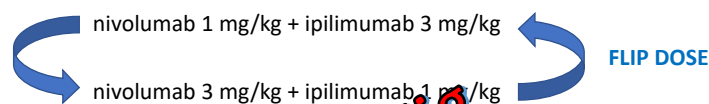
	Nivolumab + Ipilimumab	Nivolumab
Darmontsteking <i>ernstige</i>	11.8 % 7.7 %	1.3 % 0.6 %
Leverontsteking <i>ernstige</i>	17.6 % 8.3 %	3.8 % 1.3 %
Diarree <i>ernstige</i>	44.1 % 9.3 %	19.2 % 2.2 %
Kortademigheid <i>ernstige</i>	10.2 % 0.6 %	4.5 % 0.3 %
Jeuk <i>ernstige</i>	33.2 % 1.9 %	18.8 % 0 %
Koorts <i>ernstige</i>	18.5 % 0.6 %	5.8 % 0 %
Therapie-onderbreking o.w.v. nevenwerkingen	36.4 %	7.7 %

Aangepast van: Wolchok J, et al. J Clin Oncol. 2021.
Gebaseerd op: Hodi S, et al. J Clin Oncol. 2022.
Gebaseerd op: Larkin J, et al. NEJM. 2015.

15

Gecombineerd immuuntherapie: welke dosis?

NIVO1 + IPI3
(zorgstandaard)
NIVO3 + IPI1

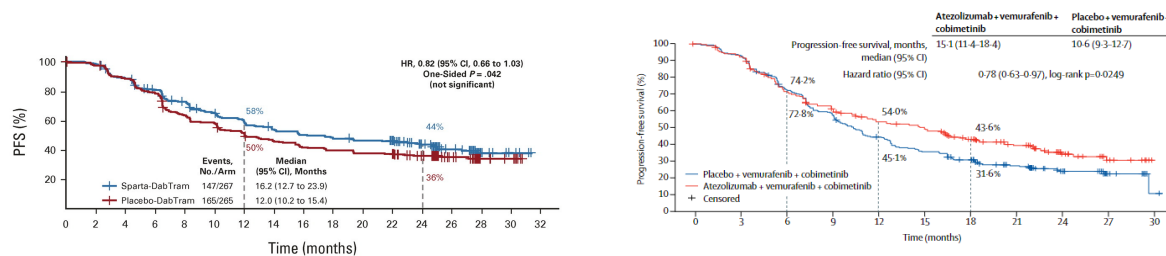


	NIVO1 + IPI3	NIVO3 + IPI1
Ernstige nevenwerkingen	42.9 %	33.9 %
Stopzetting van behandeling o.w.v. nevenwerkingen	39 %	26 %
Responskans (ORR)	47 %	55 %
Mediane ziektevrije overleving (mPFS)	10.2 m.	10.0 m.
Ziektevrije overleving na 3 jaar (3 y. PFS)	38 %	43 %
Mediane overleving (mOS)	Niet bereikt	Niet bereikt
Overleving na 3 jaar (3 y. OS)	59 %	61 %
Mediaan therapievrij interval (mTFI)	21.1 m.	22.6 m.

Lebbe C, et al. J Clin Oncol. 2021.
Postow M, et al. J Clin Oncol. 2022.

16

Immuuntherapie EN doelgerichte therapie

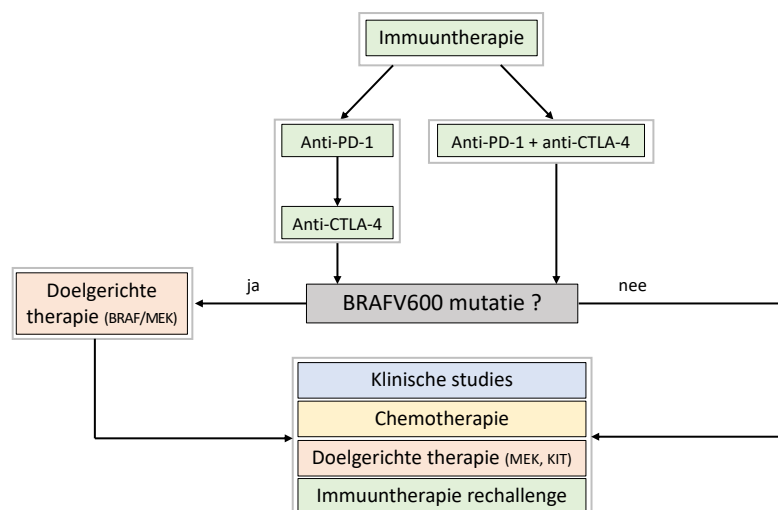


	Spartalizumab Dabrafenib Trametinib	Placebo Dabrafenib Trametinib		Atezolizumab Vemurafenib Cobimetinib	Placebo Vemurafenib Cobimetinib
Mediane ziektevrije overleving (mPFS)	16.2 m.	12.0 m.	Mediane ziektevrije overleving (mPFS)	15.1 m.	10.6 m.
Responskans (ORR)	69 %	64 %	Responskans (ORR)	66.3 %	65.0 %
Ernstige nevenwerkingen	55 %	33 %	Ernstige nevenwerkingen	79 %	73 %

Dummer R, et al. J Clin Oncol. 2022.
Gutzmer R, et al. NEJM. 2020.

17

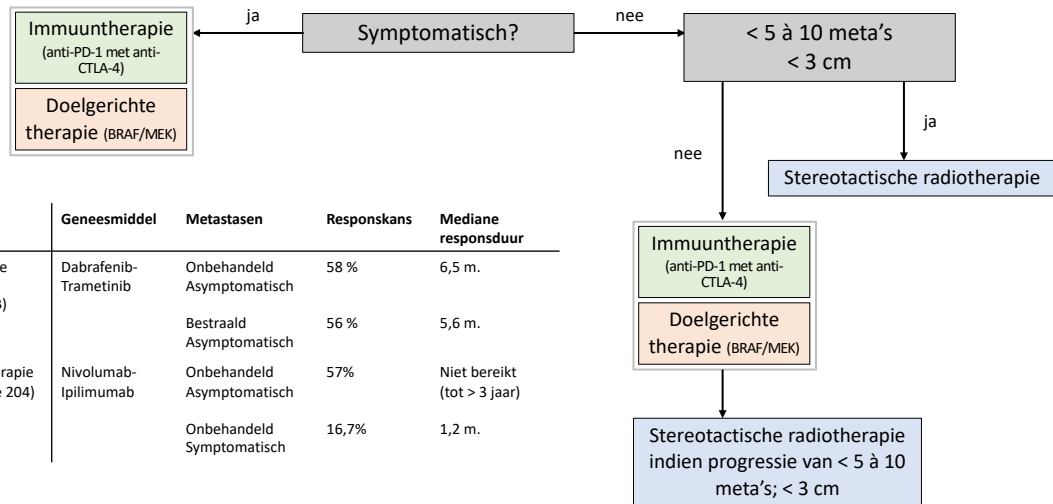
Zorgstandaard 2023 ?



Garbe C, et al. Eur J Cancer. 2022.

18

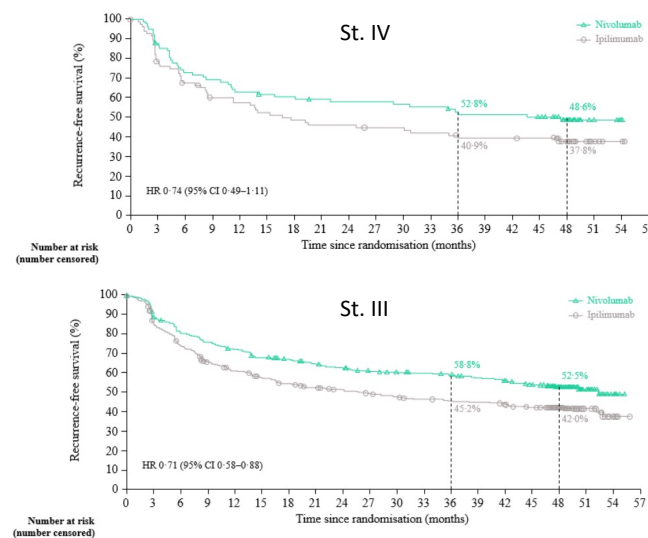
Hersenmetastasen



Davies M, et al. Lancet Oncol. 2017.
Tawbi H. Lancet Oncol. 2021.

19

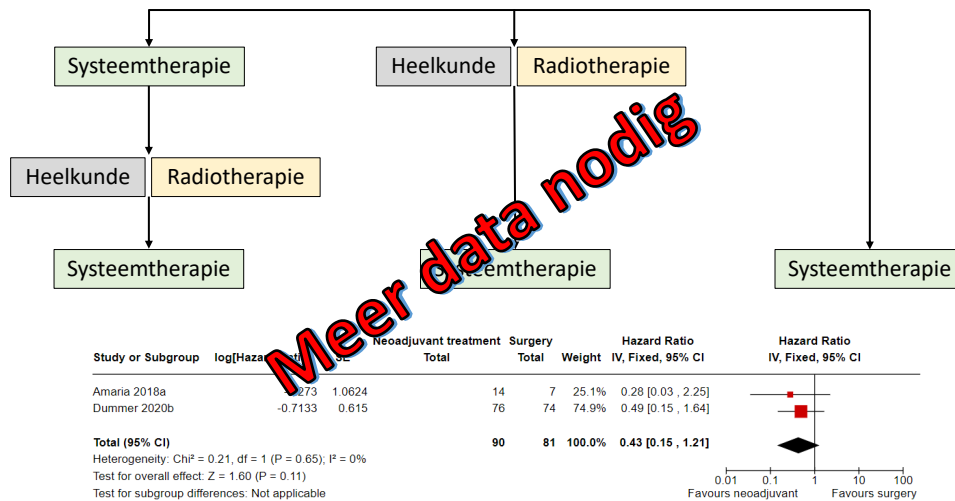
Oligometastasen & opereerbaar gevorderd melanoom



Ascierto et al. Lancet Oncol. 2020.

20

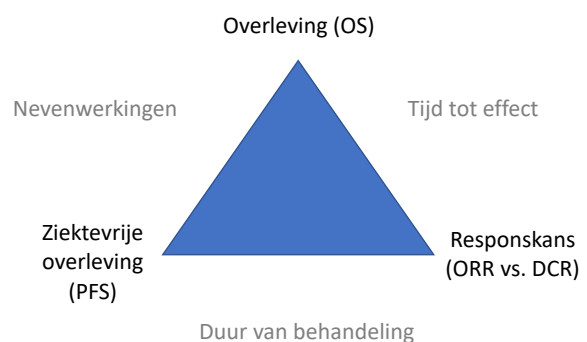
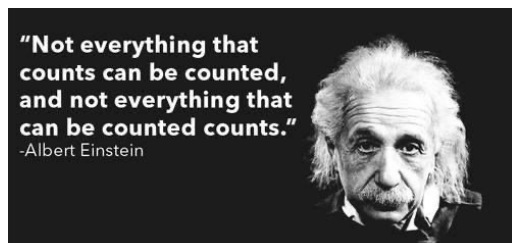
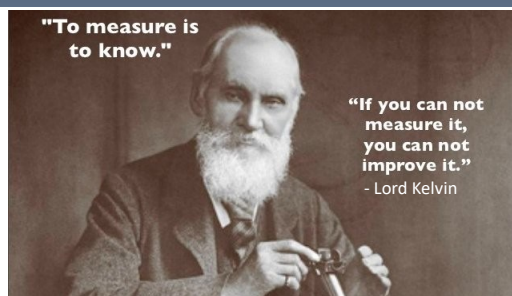
Oligometastasen & opereerbaar gevorderd melanoom



Gorry C, et al. Cochrane Database Syst Rev. 2023.

21

Hoe kunnen we meten wat belangrijk is ?



22

Nevenwerkingsprofielen

Doelgerichte therapie

Vermoeidheid

Koorts, rillingen

Diarree

Leverfunctiestoornissen

Cardiotoxiciteit

Huid

Huidtumoren (SCC, BCC)
Fotosensitiviteit
Acneiforme uitslag
Erythema nodosum
Keratose

Gewrichtspijn

Immuuntherapie

Vermoeidheid

Koorts

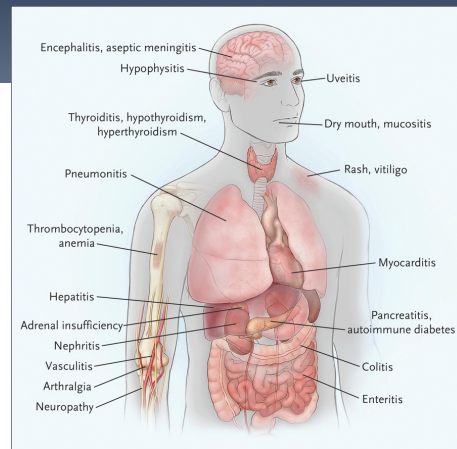
Diarree, darmonsteking

Leverontsteking

Schildklier, hypofyse, nier, long, ...

Jeuk, huid

Gewrichtspijn

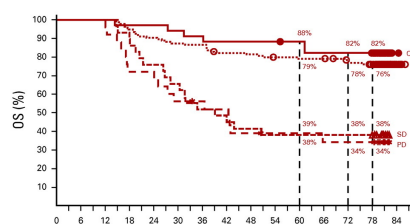


Sanlorenzo M, et al. J Am Acad Dermatol. 2014.
Postow MA, et al. NEJM. 2018.

23

Responskans

A nivolumab + ipilimumab



B nivolumab

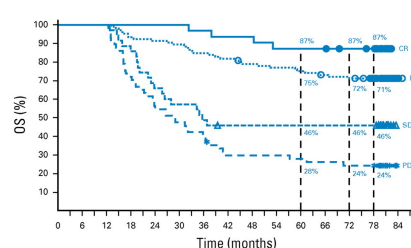


TABLE A4. Response to Treatment

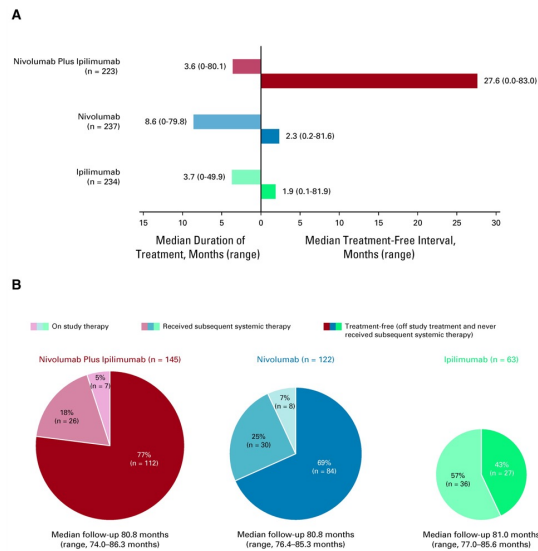
	Nivolumab Plus Ipilimumab (N = 314), No. (%)	Nivolumab (N = 316), No. (%)
Objective response rate, % (95% CI)	58 (53 to 64)	45 (39 to 51)
Best overall response		
Complete response	71 (23)	59 (19)
Partial response	112 (36)	83 (26)
Stable disease	38 (12)	29 (9)
Progressive disease	74 (24)	121 (38)
Unknown	19 (6)	24 (8)
Median duration of response, months (95% CI)	NR (61.9 to NR)	NR (45.7 to NR)

Abbreviation: NR, not reached.

Wolchok J, et al. J Clin Oncol. 2021.

24

Therapieduur & -toediening



	Doelgerichte therapie	Immuuntherapie
Waar	Dagziekenhuis Consultatie	Dagziekenhuis
Hoe	Pil	Infuus
Wanneer	2 keer per dag	Om de 2-3 weken
Toediening		
Inname		
Ziekenhuis	Maandelijks (2-maandelijks) (3-maandelijks)	Om de 2-3 weken
visite		
Stop	Zelden	Soms

Wolchok J, et al. J Clin Oncol. 2021.

25

Relevante therapie-uitkomsten in $\geq 2^e$ lijn

Therapie	Geneesmiddel	Mutatie	Terugbetaald ?	Responskans	mPFS	Studie	Studiefase
Chemotherapie	dacarbazine carboplatinum-Paclitaxel carboplatinum paclitaxel temozolomide		Ja	4 %	2.7 m.	Ribas, et al. Lancet Oncol. 2015.	III
Immuuntherapie rechallenge	pembrolizumab		Ja	21 %	2.9 m.	Ribas, et al. Lancet Oncol. 2015.	III
Doelgerichte therapie rechallenge	dabrafenib trametinib		Ja	32 % (PR)	4.9 m.	Schreuer, et al. Lancet Oncol. 2017.	II
Doelgerichte therapie	binimetinib	NRAS	Nee	15 %	2.5 m.	Dummer R, et al. Lancet Oncol. 2017.	III
Doelgerichte therapie	imatinib nilotinib dasatinib	c-KIT	Ja Nee Nee	23 % (PR) 26 % (PR) 5-6 % (PR)	3,5 m. 4,2 m. 2,0-2,1 m.	Guo J, et al. J Clin Oncol. 2011. Guo J, et al. Ann Oncol. 2017. Kluger M, et al. Cancer. 2011.	II II II
	sunitinib		Nee	8% (PR)	+/- 2,0 m.	Kalinsky, et al. Cancer. 2017. Buchbinder E, et al. Cancer. 2015.	II II
Immuuntherapie + doelgerichte therapie	nivolumab + lenvatinib		Nee	21.4 %	4.2 m.	Arance A, et al. J Clin Oncol. 2023.	II

=> klinische studies als deel van de zorgstandaard

26

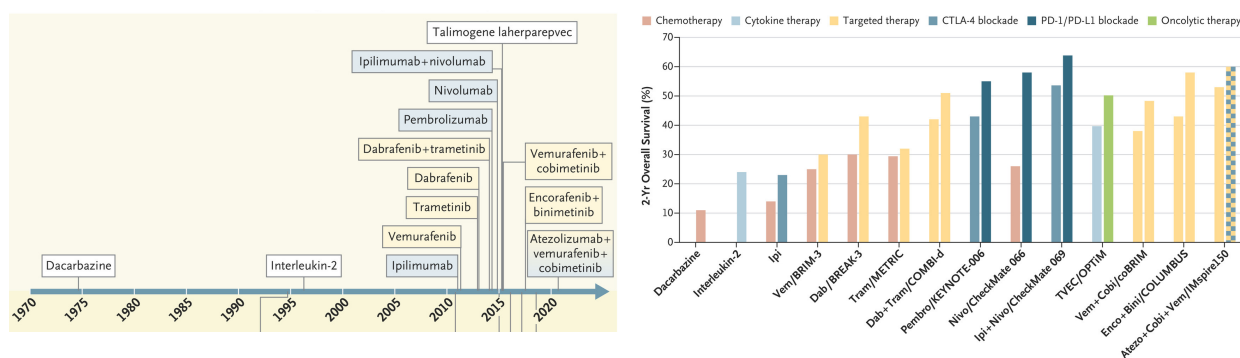
Klinische studies als deel van de zorgstandaard

(Potentiële) voordelen voor de patiënt

Toegang tot geneesmiddelen
Extra behandelingslijn
Gratis
Nauwgelette opvolging

(Potentiële) voordelen voor de patiëntengemeenschap

Gegevens over doeltreffendheid
Gegevens over nevenwerkingen
Basis voor handelsvergunning en terugbetaling
Verbetering van de overleving



Curti D, et al. NEJM. 2021.

27

Conclusies

- Immuuntherapie, **waar mogelijk**, wordt best aangeboden als 1^e behandelingslijn
 - de effectiviteit van immuuntherapie daalt na doelgerichte therapie werd gebruikt
- Combinatie van anti-PD-1 met anti-CTLA-4
 - verhoogt de responskans licht (of niet)
 - verhoogt de kans op (ernstige) nevenwerkingen substantieel
 - leidt in 1/3 patiënten tot nood aan therapiestop
- Een lagere dosis ipilimumab kan
 - de kans op nevenwerkingen verminderen **MEER DATA NODIG**
 - zonder doeltreffendheid aan te tasten
- Combinatie van immuuntherapie met doelgerichte therapie
 - leidt niet tot een hogere responskans
 - leidt tot meer ernstige nevenwerkingen
- Patiënten en artsen moeten een geïnformeerde afweging maken i.f.v. patiëntkenmerken & -voorkeuren
- Er is nood aan meer onderzoek naar resistentie aan immuuntherapie

28

Conclusies

- Gecombineerde immuuntherapie is een goede optie bij asymptomatische hersenmetastasen
- Lokale behandelingsvormen hebben een (belangrijke) plaats bij oligometastasen en oligoprogressie
- Neo-adjuvante therapie moet verder bestudeerd worden bij oligometastasen **MEER DATA NODIG**
- Er zijn momenteel onvoldoende gegevens m.b.t. behandelingsopties $\geq 2^{\circ}$ lijn
 - Lage kans op respons
 - Korte ziektevrije overleving
- Studies maken integraal deel uit van de zorgstandaard
 - Potentieel voordeel voor de patiënt
 - Belangrijk voordeel voor de patiëntengemeenschap

29



30