



Universiteit  
Leiden  
The Netherlands

## **Bridging the gap between clinical trials and real-world for advanced melanoma: Results of the Dutch Melanoma Treatment Registry**

Zeijl, M.C.T. van

### **Citation**

Zeijl, M. C. T. van. (2023, September 12). *Bridging the gap between clinical trials and real-world for advanced melanoma: Results of the Dutch Melanoma Treatment Registry*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/3640096>

Version: Publisher's Version

License: [Licence agreement concerning inclusion of doctoral thesis in the Institutional Repository of the University of Leiden](#)

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/3640096>

**Note:** To cite this publication please use the final published version (if applicable).

## Nederlandse samenvatting

Voor 2011 was de mediane overleving van stadium IV melanoom slechts 6 tot 8 maanden. De ontdekking van de rol van CTLA-4- en PD-1-receptoren (aanwezig op T-cellen) en de door mitogeen geactiveerde proteïnekinase route in de carcinogenese van melanoom leidden tot nieuwe baanbrekende behandelingen, zoals beschreven in hoofdstuk 1. Vanaf 2011 tot 2016 kwamen BRAF-remmer monotherapie, BRAF plus MEK-remmer combinatietherapie, anti-CTLA-4 antilichaam monotherapie, anti-PD-1 antilichaam monotherapie, anti-CTLA-4 plus anti-PD-1 antilichaam combinatietherapie, nadat hun werkzaamheid in zogenaamde fase III-onderzoeken was aangetoond, beschikbaar voor patiënten met vergevorderd melanoom.

De resultaten van deze klinische onderzoeken waren echter niet generaliseerbaar naar de dagelijkse klinische praktijk, omdat voor deze klinische onderzoeken strikte inclusie- en exclusiecriteria werden gehanteerd. Bovendien werden nieuw geïntroduceerde therapieën goedgekeurd voor gebruik in de gehele patiëntenpopulatie. De mate waarin een nieuwe behandeling voordeel oplevert onder 'ideale' omstandigheden, zoals gecreëerd wordt in fase III-onderzoeken, komt niet automatisch overeen met de mate waarin een nieuwe behandeling voordeel oplevert onder routinematige behandelomstandigheden in de dagelijkse praktijk (ofwel in de real-world).

Om grote patiënten met vergevorderd melanoom in Nederland snel toegang te geven tot nieuw geïntroduceerde systemische behandelingen, werd in 2012, als onderdeel van een vergoedingsvereiste, een register opgericht genaamd Dutch Melanoma Treatment Registry (DMTR). Alle nieuw gediagnosticeerde patiënten in Nederland met inoperabel stadium III of IV melanoom, hun ziektekenmerken en behandelingen werden allen geregistreerd in de DMTR. Dit bood (en biedt nog steeds) een unieke kans om real-world patiënten met vergevorderd melanoom en nieuwe behandelingen in real-world setting te bestuderen.

De reikwijdte van dit proefschrift is om de werkzaamheid van nieuw geïntroduceerde systemische therapieën voor vergevorderd melanoom in de real-world te bestuderen om de kloof tussen klinische studies en de dagelijkse klinische praktijk te overbruggen.

### Real-world resultaten van patiënten met vergevorderd melanoom in een nieuw tijdperk van systemische behandelmogelijkheden

In Hoofdstuk 2 hebben we de uitkomsten onderzocht van alle patiënten met de diagnose vergevorderd melanoom tussen 2013 en 2017 in Nederland. We ontdekten dat de implementatie van immuun- en doelgerichte therapieën in Nederland snel en veilig was waarbij een verbetering van de mediane overleving van patiënten gediagnosticeerd met vergevorderd melanoom van 2013 tot 2017 was te zien. In de dagelijkse praktijk hadden verhoogde lactaatdehydrogenase (LDH)-waarden, afstandsmetastasen in  $\geq 3$  organolocaties, hersen- en levermetastasen en Eastern Cooperative Oncology Group performance score (ECOG PS) van

$\geq 1$  een sterkere associatie met overlijden in de eerste 6 maanden na diagnose dan 6 tot 48 maanden na diagnose. Patiënten met een BRAF-gemuteerd melanoom hadden een opmerkelijk betere overleving in de eerste 6 maanden vergeleken met BRAF wild-type melanomen, maar na 6 maanden verdween dit overlevingsvoordeel.

We hebben ons gericht op de real-world patiëntenpopulatie die niet vertegenwoordigd werd in de fase III onderzoeken in Hoofdstuk 3 om bewijs te genereren dat de klinische besluitvorming in deze populatie kan ondersteunen. Veertig procent van de systemisch behandelde patiënten met vergevorderd melanoom in Nederland werd niet vertegenwoordigd in fase III onderzoeken vanwege  $\geq 1$  uitsluitingscriteria. Deze patiëntpopulatie had een mediane OS van 8,8 maanden. De overleving was echter zeer heterogeen en sterk afhankelijk van LDH-waarde, ECOG PS en symptomatische BM. De sterkste prognostische factor voor overleving bij niet-vertegenwoordigde patiënten was LDH-waarde, gevolgd door ECOG PS. De prognose van patiënten met LDH-waarde van  $>2x$  de bovengrens van normaal is slecht, maar overleving op de lange termijn is nog steeds mogelijk.

Een zeldzaam type melanoom dat meestal wordt uitgesloten van klinische onderzoeken of niet afzonderlijk wordt geanalyseerd is het vergevorderd mucosaal melanoom (MM), dat het onderwerp was van ons onderzoek in Hoofdstuk 4. Patiënten met de diagnose vergevorderd MM waren ouder en vaker vrouw met een mediane overleving die achterbleef bij die van patiënten met het cutane melanoom (8,7 versus 14,5 maanden). De prognose voor patiënten met vergevorderde MM verbeterde niet zoals het vergevorderd cutane melanoom gedurende het tijdperk dat nieuwe immuun- en doelgerichte therapieën beschikbaar kwamen. Dit illustreert dat er nog veel vooruitgang moet worden geboekt voor vergevorderde MM. Gezien de zeldzaamheid van vergevorderde MM, is internationale samenwerking noodzakelijk om de steekproefgrootte te verhogen voor onderzoek om immuuntherapeutische strategieën te verbeteren en om mutaties te identificeren waar doelgerichte behandeling op kan worden gemaakt.

### Immuuntherapieën in de dagelijkse klinische praktijk

In Hoofdstuk 5 hebben we de immuun checkpoint remmer anti-PD-1 antilichaam als eerstelijns monotherapie onderzocht. De mediane overleving van studiegelijkende patiënten was 31 maanden vergeleken met 17 maanden voor patiënten die niet vertegenwoordigd waren in fase III-onderzoeken. Ook in deze studie waren een ECOG PS van  $\geq 1$ , symptomatische hersenmetastasen en levermetastasen en verhoogde LDH-waarde belangrijke prognostische factoren. Dat BRAF-gemuteerd melanoom geassocieerd was met superieur overleving zou kunnen worden verklaard, doordat bij falen van de behandeling patiënten alsnog met een BRAF plus MEK-remmer behandeld kunnen worden. Patiënten met een complete respons (CR) hadden een 2-jaars overleving vanaf de eerste gerapporteerde CR van 92%.

De behandelingsduur van anti-PD-1 monotherapie per protocol is twee jaar. Om bewijs te verkrijgen voor de optimale behandelingsduur en/of het veilig (vroegtijdig) stoppen van monotherapie met anti-PD-1-antilichamen onderzochten we patiënten met vergevorderd melanoom in Nederland die stopten met eerstelijns anti-PD-1 monotherapie in afwezigheid van progressieve ziekte in Hoofdstuk 6. De mediane behandelingsduur voor patiënten met complete respons (CR) en partiële respons (PR) bij stopzetting van anti-PD-1 was 11 maanden. Patiënten met vergevorderd melanoom kunnen duurzame remissies hebben na (electieve) stopzetting van anti-PD-1 monotherapie. De 2-jaar progressievrije overleving en algemene overleving voor patiënten met een CR en PR waren respectievelijk 64%/88% en 53%/82%. Een PR bij het stoppen van anti-PD-1 monotherapie en een langere tijd tot eerste respons waren geassocieerd met progressie. Een respons op de herstart met een anti-PD-1 monotherapie kan worden bereikt, aangezien we dit bij 63% hebben waargenomen.

In de CheckMate-067-studie was ipilimumab plus nivolumab zeer effectief voor vergevorderd melanoom ondanks een hoog percentage graad 3-4 bijwerkingen. In Hoofdstuk 7 bestudeerden we de real-world veiligheid en overleving van deze combinatie van CTLA-4 en anti-PD-1 antilichaam. In de real-world ondervond de helft van de patiënten die eerstelijns ipilimumab plus nivolumab kregen een graad 3-4 bijwerkingen, waarvan meer dan vijftig procent moest worden opgenomen in het ziekenhuis. Ziektecontrole na 2 jaar werd bereikt bij 37% van de patiënten met vergevorderd melanoom en de mediane overleving was 28,7 maanden. CheckMate-067 studiegelijkende patiënten hadden een 4-jaars overleving van 50%. Bij patiënten zonder hersenmetastasen was de 4-jaars overleving 48%, maar langetermijnoverleving werd ook bereikt bij patiënten met asymptomatische of symptomatische hersenmetastasen (4-jaars overleving van respectievelijk 45% en 32%).

### Resectabel hoog-risico melanomen en toekomstperspectieven

Doelgerichte- en immuuntherapieën die gunstig zijn bij vergevorderd melanoom zouden een veelbelovende strategie kunnen zijn voor (neo)adjuvante behandeling van patiënten met resectabele hoog-risico (stadium II en III) melanomen, aangezien met alleen chirurgische interventies de overleving niet verder lijkt te verbeteren. In Hoofdstuk 8, dat aan het begin van dit proefschrift in 2015 is geschreven, geven we een overzicht van de (op dat moment lopende) klinische studies over (neo)adjuvante behandelingen. Met grote belangstelling werd uitgekeken naar de resultaten van de eerste (neo)adjuvante studies met doelgerichte- en immuuntherapieën bij hoog-risico melanoom. Uit deze studies is nu bekend dat BRAF- en MEK-remmers dabrafenib en trametinib en anti-PD-1-antilichamen nivolumab en pembrolizumab veelbelovende terugval-vrije overlevingskansen hebben laten zien en nu adjuvante behandelingsopties zijn voor het hoog-risico melanoom in Nederland.

Ten slotte worden in Hoofdstuk 9 de implicaties van dit proefschrift voor de dagelijkse klinische praktijk besproken, evenals de impact van de DMTR en de lessen die kunnen worden getrokken uit dit unieke landelijke register.