

DMSCG/WIN-O standpunten

DMSCG standpunten zijn aanvullingen op de huidige richtlijn en bedoeld om een uniforme behandeling van patiënten in Nederland na te streven gebaseerd op de meest recente onderzoeksresultaten. Standpunten worden ingenomen indien op het betreffende onderwerp consensus of consent is onder de DMSCG leden.

Uiteraard blijft er ruimte voor individuele afweging en gedeelde besluitvorming bestaan.

	Overzicht	Standpunt
1	FUP schema bij CR/PR op immunotherapie bij stadium IV melanoom	juni 2022
2	adjuvant dab/tram	juli 2024
3	neo-adjuvante behandeling stadium III melanoom	maart 2025
4	adjuvant stadium IIIA melanoom en weglaten SN-procedure bij T1b en T2a melanoom	sep 2025

Standpunt 1 FUP schema bij CR/PR op immunotherapie bij stadium IV melanoom

Follow-up van patiënten met gemetastaseerd melanoom met een langdurige respons na immunotherapie

Immuuncheckpointremmers hebben de perspectieven voor een deel van de melanoompatiënten radicaal veranderd. We weten inmiddels dat als patiënten een complete (CR) of partiële (PR) respons bereiken op behandeling met checkpointremmers, deze jaren kan aanhouden. Dit heeft consequenties voor de follow-up van patiënten en hoe vaak er nog scans worden gemaakt. Waar we bij de introductie van checkpointremmers bij gemetastaseerd melanoom niet wisten hoe lang patiënten zouden responderen, weten we dat nu veel beter dankzij data uit studies en de Dutch Melanoma Treatment Registry. Hierbij presenteren wij een follow-upschema voor gemetastaseerd melanoompatiënten die een bevestigde CR of PR ontwikkelen door behandeling met checkpointremmers.

In een gepoolde analyse van 1257 anti CTLA4 (ipilimumab)-behandelde patiënten lieten Schadendorf et al. eerder al een duidelijke plateau na 3 jaar zien, waarna de overall survival (OS) weinig meer veranderde.⁴ Ook voor anti PD1behandeling (nivolumab of pembrolizumab) wordt bij 5-jaar follow-up een plateau in totale en progressievrije overleving gezien (zie tabel 1).^{1,3} Een recente update van de CheckMate 067-studie waarin patiënten met een gemetastaseerd melanoom in eerste lijn werden behandeld werden met immuuntherapie met 6,5 jaar follow-up⁶ laat zien dat er nauwelijks meer progressie is voorbij 5 jaar. Dit leidt tot de vraag of de patiënten die zodanig lange responsen hebben als genezen kunnen worden beschouwd.⁵

Vooral patiënten die responderen (CR of PR) hebben een grote kans om aanhoudend progressievrij te blijven, ook na het staken van de behandeling. In de KEYNOTE-001-studie konden patiënten na het bereiken van een CR en ten minste 6 maanden behandeling pembrolizumab de behandeling staken. Van deze patiënten was 90 procent 2 jaar na staken progressievrij, net als 90 procent van de patiënten die na CR de behandeling hadden gecontinueerd.² Na een mediane follow-up van 55 maanden had nog steeds 89 procent van de patiënten met een CR een aanhoudende respons.¹

Tabel 1 Verandering PFS bij langdurige follow-up in landmark studies.

	Arm	4 jr PFS	5 jr PFS	6,5 jr PFS	7,5 jr PFS
CheckMate 066 ³ #	nivolumab	29%	28%	-	
KEYNOTE-001 ¹ *	pembrolizumab	25%	21%	-	
CheckMate 067 ^{6,7}	ipilimumab		7%	7%	7%
	nivolumab	-	29%	29%	27%
	ipilimumab + nivolumab	-	36%	34%	33%

eerstelijns patiënten * eerste- en tweedelijns patiënten

Gezien bovenstaande rijst de vraag hoe lang patiënten met een respons (CR of PR) op immuuntherapie gevolgd dienen te worden. Er moet worden afgewogen hoeveel scans er gemaakt moeten worden om 1 patiënt met late progressie te vinden. Tevens is niet aangetoond dat een recidief beter behandelbaar is als het op een follow-up scan

gevonden wordt. Op basis van bovenstaande getallen lijkt het dat na 5 jaar het percentage patiënten met progressie van ziekte nauwelijks meer toeneemt. Dit brengt ons op het voorstel om bij patiënten met een aanhoudende CR of PR op immuuntherapie de radiologische follow-up 5 jaar na een bevestigde respons te beëindigen. Bij patiënten met stabiele ziekte na 5 jaar, is het voorstel om tot 10 jaar door te gaan met jaarlijkse scans na de eerste 5 jaar.

Tabel 2 Schema voor de follow-up van gemetastaseerde melanoompatiënten, geteld vanaf moment van bevestigde respons (is in meeste gevallen circa 6 maanden na start immuuntherapie)

Respons-evaluatie	Jaar 1	Jaar 2 en 3	Jaar 4 en 5	Jaar 6-10
Complete respons	Elke 3-4 maanden	Elke 4-6 maanden	Elke 6-12 maanden	Stop
Partiële respons	Elke 3-4 maanden	Elke 4-6 maanden	Elke 6-12 maanden	Stop
Stabiele ziekte	Elke 3-4 maanden	Elke 4-6 maanden	Elke 6-12 maanden	Elk jaar

Met dit voorstel willen we in de 14 melanoomcentra een zelfde beleid voeren ten aanzien van de follow-up van gemetastaseerde melanoompatiënten met een bevestigde CR of PR op immuuntherapie. Dankzij de checkpointremmers heeft deze patiëntengroep een veel betere prognose. Hierbij past ook een aangepast follow-upschema. Echter, vanzelfsprekend kan van het schema worden afgeweken bij twijfel over de respons of om andere redenen.

Refs:

1. Hamid O, Robert C, Daud A, et al. Five-year survival outcomes for patients with advanced melanoma treated with pembrolizumab in KEYNOTE-001. *Ann Oncol.* 2019 Apr 1;30(4):582-588.
2. Robert C, Ribas A, Hamid O, et al. Durable Complete Response After Discontinuation of Pembrolizumab in Patients With Metastatic Melanoma. *J Clin Oncol.* 2018 Jun 10;36(17):1668-1674.
3. Robert C, Long GV, Brady B, et al. Five-Year Outcomes With Nivolumab in Patients With Wild-Type BRAF Advanced Melanoma. *J Clin Oncol.* 2020;38(33):3937-3946.
4. 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 Jun 10;33(17):1889-94. doi: 10.1200/JCO.2014.56.2736.
5. Weiss SA, Kluger H. CheckMate-067: Raising the Bar for the Next Decade in Oncology. *J Clin Oncol.* 2022 Jan 10;40(2):111-113.
6. Wolchok JD, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R et al. Long-Term Outcomes With Nivolumab Plus Ipilimumab or Nivolumab Alone Versus Ipilimumab in Patients With Advanced Melanoma. *J Clin Oncol.* 2022 Jan 10;40(2):127-137.
7. Hodi FS, Chiarion-Sileni V, Lewis KD et al. Long-term survival in advanced melanoma for patients treated with nivolumab plus ipilimumab in CheckMate 067. *ASCO abstract* 2022.

Opgesteld juni 2022

Standpunt 2 adjuvante behandeling met dabrafenib/trametinib bij stadium III melanoom

De DMSCG/WIN-O heeft kennisgenomen van de eindrapportage van de combi-AD studie waarin de effectiviteit van adjuvant dabrafenib/trametinib gedurende 1 jaar ten opzichte van placebo is onderzocht bij 870 patiënten na complete resectie van stadium IIIA, B en C (AJCC7) melanoom (Long et al, NEJM 24 juni 2024). De data van deze publicatie zijn in de WIN-O vergadering dd. 2-7-2024 besproken, waarbij overwegingen ten aanzien van het blijven aanbieden van deze adjuvante behandeling aan de orde zijn geweest.

Uit deze publicatie volgt dat na 10 jaar follow-up adjuvant dabrafenib/trametinib niet leidt tot significante overlevingswinst. Het numerieke verschil van 6% bij zowel geschatte mediane 8-jaars *algemene* (OS, 'HR for death, 0.80; 95% CI, 0.62 to 1.01; P=0.06') als de 8-jaars *melanoomspecifieke* overleving (MSS, 'HR for death from melanoma, 0.78; 95% CI, 0.59 to 1.02') is niet statistisch significant.

Uit deze publicatie volgt voorts een significant verschil in recidiefvrije overleving (RFS; 'HR for relapse or death, 0.52; 95% CI, 0.43 to 0.63') en een significant OS-verschil in de subgroep van patiënten (91%) met een V600E-mutatie in de tumor ('HR for death, 0.75; 95% CI, 0.58 to 0.96').

Ofschoon adjuvant dabrafenib/trametinib de recidiefvrije overleving overtuigend verlengt en uitstel van recidief voor de individuele patiënt waardevol kan zijn, is de WIN-O melanoom van mening dat de intentie van adjuvante behandeling moet zijn dat deze de definitieve genezing verbetert en de kans hierop significant vergroot.

De commissie acht het waarschijnlijk dat het gevonden (numerieke resp. significante) OS-verschil in de met dabrafenib/trametinib behandelde patiënten in de ITT-populatie en in de BRAF V600E-subgroep verklaard kan worden doordat het aandeel patiënten dat in geval van (inoperabel) recidief behandeld werd met anti-PD1-bevattende behandeling aanzienlijk hoger was voor patiënten in interventie-arm dan in de placebogroep (54 vs 35%). Door de uitgestelde tijd tot recidief hebben met dabrafenib/trametinib-behandelde patiënten (laatste dosis december 2015) vaker kunnen beschikken over checkpointremming in de gevorderde setting.

Bovenstaande bevindingen in overweging nemende is WIN-O voornemens, in afwachting van het cieBOM-advies adjuvant dabrafenib/trametinib, terughoudend te zijn in het aanbieden van dabrafenib/trametinib aan patiënten met compleet gereseceerd stadium III melanoom. WIN-O zal, ten overvloede, benadrukken dat zij wil handelen naar het oordeel en advies van cieBOM als dit verschijnt.

Het niet meer toepassen van adjuvante doelgerichte therapie zal inhouden dat het recidief bij meer patiënten eerder zal optreden, met name bij patiënten met stadium IIIB/C melanoom na complete resectie. Gezien de vervolgcontroles met beeldvorming in de eerste 2 jaar zal het merendeel van de vroege locoregionale recidieven tijdig worden ontdekt; een aanzienlijk deel van de patiënten wie dit betreft zal vervolgens in aanmerking komen voor neo-adjuvant of peri-operatief toegepaste immuuntherapie. Hiervan is aangetoond dat dit de event-free survival (overleving zonder progressie, recidief, overlijden) significant verbetert ten opzichte van chirurgie en uitsluitend adjuvante

behandeling (Patel et al, NEJM 2023 en Blank et al, NEJM 2024). De WIN-O wil zich richten op deze neo-adjuvante strategieën, zowel voor wat betreft implementatie in de standaardzorg als in onderzoek, en daarnaast op verbeterde adjuvante strategieën voor patiënten zonder (majeure) respons op neoadjuvante behandeling.

Opgesteld juli 2024

Standpunt 3 neo-adjuvante behandeling stadium III melanoom

De DMSCG stelt zich wat betreft neo-adjuvant dat het wenselijk is dat in Nederland alle 14 melanoomcentra hetzelfde doseren

-we houden hierbij de landmark studie aan, nl. de NADINA-studie

Het schema uit de NADINA-studie is als volgt: 2 cycli om de 3 weken neoadjuvant ipilimumab met een dosis van 80 mg en nivolumab met een dosis van 240 mg.

We hopen dat ieder melanoomcentrum dit kan afspreken in het eigen ziekenhuis met de apotheker en andere betrokkenen voor de neo-adjuvante behandeling van stadium III melanoom.

Opgesteld maart 2025

Standpunt 4 adjuvant behandeling bij stadium III(a) en indicatie SN bij stadium Ib en 2A

a) De DMSCG neemt, na zorgvuldige afweging van de potentiële baten en nadelen, het standpunt in dat het routinematig aanbieden van adjuvante behandeling aan alle patiënten met ziektestadium IIIA (AJCC8) niet aangewezen is.

b) De DMSCG neemt, na zorgvuldige afweging van de potentiële baten en nadelen, het standpunt in dat een SN-procedure voor patiënten met een T1b of T2a melanoom (AJCC TNM8) alleen aangeboden dient te worden na zorgvuldige voorlichting over baten en lasten. Hierbij is het gebrek aan therapeutische consequenties als bedoeld in standpunt 4a een belangrijk argument, maar blijft ruimte voor individuele afweging (o.a. t.a.v. prognostische waarde, bijv afgaand op MIA calculator) en gedeelde besluitvorming bestaan.

Uiteraard blijft er ruimte voor individuele afweging en gedeelde besluitvorming bestaan.
Opgesteld juni 2025, gewijzigd september 2025