

Immuno-Onkologie

Yervoy® (Ipilimumab) – nachgewiesenes Langzeitüberleben beim fortgeschrittenen Melanom

Das Melanom im fortgeschrittenen Stadium galt bis vor wenigen Jahren als kaum therapierbare Tumorform mit schlechter Prognose. Die Therapiemöglichkeiten waren äusserst limitiert und hatten – wenn überhaupt – nur einen geringen Einfluss auf die Überlebensrate. Mit der Einführung von Yervoy® (Ipilimumab) hat sich die Situation verändert. Sowohl bei vorbehandelten als auch behandlungsnaiven Patienten mit fortgeschrittenem Melanom konnte eine Zunahme des Gesamtüberlebens nachgewiesen werden. Nun liegen neue Daten zum Gesamtüberleben bei einem Follow-up von bis zu zehn Jahren vor. Sie deuten darauf hin, dass sich die Überlebensrate nach etwa 3 Jahren stabilisiert und ein Plateau erreicht. Ipilimumab, das als Proof-of-Concept der Immuno-Onkologie gilt, bietet einem substantziellen Anteil der Patienten mit fortgeschrittenem Melanom demnach auch eine langfristige Überlebenseperspektive.

Historisch betrug das mediane Gesamtüberleben bei fortgeschrittenem Melanom (Stage IV) etwa acht bis zehn Monate und die 5-Jahresüberlebensrate lag bei 10% (1). Die vor 2011 zugelassenen Therapien zeigten in klinischen Phase-III-Studien entweder keine Zunahme des Überlebens oder wurden – wie im Fall von hoch dosiertem Interleukin-2 – nicht in einer klinischen Phase-III-Studie untersucht (1). Nur wenige Patienten haben von einer Therapie langfristig profitiert. Mit der Entwicklung und Einführung von Yervoy® (Ipilimumab) hat sich die Situation geändert (2).

Yervoy® (Ipilimumab) ist in der Schweiz zugelassen zur Behandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanoms bei Erwachsenen (3). Es gilt als Proof-of-Concept der Immuno-Onkologie (4). Diese beschäftigt sich mit dem Gegeneinander von Tumor und Immunsystem und zielt darauf ab, die natürliche Fähigkeit des Immunsystems zu fördern, gegen Tumore vorzugehen (5, 6). T-Zellen spielen bei der physiologischen Immunreaktion gegen Tumore eine wichtige Rolle (Abb. 1-3) (7). Werden sie über Tumorantigen-präsentierende Zellen vollumfänglich aktiviert, können sie direkt gegen Krebszellen vorgehen. Demgegenüber stehen jedoch Gegenspieler der Aktivierung – so genannte *Checkpoints* wie etwa CTLA-4 (Cytotoxic T-Lymphocyte Antigen 4) – die bei entsprechender Stimulation zu einer Downregulation der T-zellvermittelten Abwehrreaktion führen (8). Als monoklonaler Antikörper blockiert Ipilimumab gezielt den CTLA-4-Rezeptor der T-Zelle, wodurch die CTLA-4-vermittelte Downregulation unterbunden und die antitumoröse Antwort verstärkt wird (9).

In den bislang mit Ipilimumab durchgeführten Studien beim fortgeschrittenen Melanom ging dieses Wirkkonzept mit einem Überlebensvorteil und einem akzeptablen Nebenwirkungsprofil einher (10). Dies unabhängig davon, ob die Patienten vorbehandelt oder behandlungsnaiv waren.

Gesamtüberleben nach 1, 2 und 3 Jahren mit oder ohne Vorbehandlung

Die grösste Phase-III-Studie, die mit Ipilimumab in einer Dosierung von 3mg/kg Körpergewicht bei vorbehandelten Patienten durchgeführt wurde, schloss 676 Patienten mit metastasiertem Melanom ein (4). Dabei wurden Überlebensraten nach ein und zwei Jahren von 45.6% beziehungsweise 23.5% beobachtet. Das mediane Gesamtüberleben lag bei 10.1 Monaten.

Jüngere Untersuchungen bei behandlungs- und chemotherapienaiven Patienten lieferten vergleichbare Ergebnisse.

In der Real-World-Beobachtungsstudie von Debra Patt und Kollegen wurden 157 nicht vorbehandelte Patienten mit fortgeschrittenem Melanom eingeschlossen (11). Das mediane Gesamtüberleben lag bei 11.5 Monaten und die 1-Jahresüberlebensrate betrug 46.7%.

In zwei retrospektiven Beobachtungsstudien (n=273 beziehungsweise n=157) betrug das 1-Jahresüberleben mit Ipilimumab bei behandlungsnaiven Patienten 59.2% und 46.7% (3).

Eine gepoolte Analyse von randomisierten Phase-II- und Phase-III-Studien bei behandlungs- und chemotherapienaiven Patienten (n=78) mit fortgeschrittenem Melanom erbrachte Überlebensraten nach ein, zwei und drei Jahren von 54.1%, 31.6% bzw. 23.7% (3).

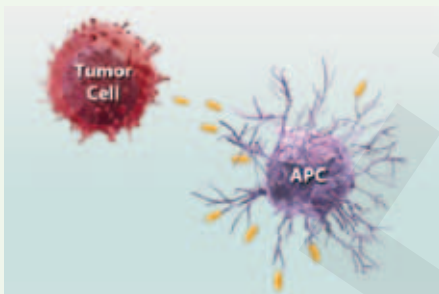


Abb. 1: Tumor-assoziierte Antigene werden von APCs erkannt und „eingesammelt“



Abb. 2: Aktivierung einer T-Zelle durch die Interaktion mit einer APC über spezifische Signale

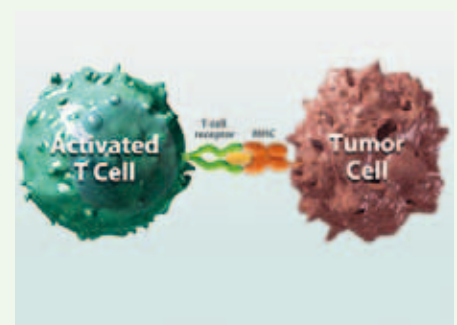


Abb. 3: Aktivierte T-Zellen können den Tumor angreifen

Langzeitüberleben bei einem Follow-up von bis zu zehn Jahren

Aufgrund von Beobachtungen, dass in einzelnen Studien mit Ipilimumab ein Überleben von mindestens fünf Jahren beobachtet werden war und sich nach zwei bis drei Jahren eine Stabilisierung der Überlebensrate abzeichnen beginnt, wollten Schadendorf und Kollegen ein präziseres Bild zum langfristigen Nutzen der Therapie erhalten (10). Aus diesem Grund untersuchten sie das Langzeitüberleben unter Ipilimumab bei Patienten mit unresezierbarem oder metastasiertem Melanom anhand einer gepoolten Analyse von Phase-II- und Phase-III-Studien.

In die primäre Analyse wurden zehn prospektive und zwei retrospektive Ipilimumab-Studien mit insgesamt 1861 Patienten eingeschlossen (n=1257 vorbehandelt, n=604 behandlungsnaiv). Zu den Einschlusskriterien für die Studien gehörten die Verfügbarkeit von Angaben zum Gesamtüberleben (primärer, sekundärer oder exploratorischer Endpunkt) und aktualisierte Überlebensdaten über das Jahr 2008 hinaus.

Acht der zwölf eingeschlossenen Studien mit etwa 1000 eingeschlossenen Patienten hatten einen minimalen Follow-up von mehr als fünf Jahren. Der mediane Follow-up in der primären Analyse betrug ungefähr elf Monate, wobei 10% der Patienten mindestens 50 Monate nachbeobachtet wurden. Im Einzelfall lag die maximale Nachbeobachtungszeit bei 119 Monaten.

Da die Analyse auch Studien mit Dosierungen einschloss, die in der Schweiz nicht zugelassen sind, werden in der Folge nur die Resultate dargestellt, welche der zugelassenen Ipilimumab-Dosierung von 3 mg/kg Körpergewicht alle drei Wochen entsprechen. Von den total 1861 Patienten erhielten etwa die Hälfte (n=956) diese Dosierung. Unabhängig davon, ob die Patienten vorbehandelt oder behandlungsnaiv waren, ergab die gepoolte Analyse für diese Unter-

gruppe ein medianes Gesamtüberleben von 11.1 Monaten (95%CI 10.3-12.5 Monate). Die 3-Jahresüberlebensrate lag bei 21% (95%CI 17-24%). Die Kaplan-Meier-Kurve zum Überleben zeigt eine Abflachung nach etwa drei Jahren (Abb. 4).

Schlussfolgerung

Die Analyse von Schadendorf et al. stellt die bislang umfassendste Untersuchung zum Gesamtüberleben bei Patienten mit fortgeschrittenem Melanom dar, die Ipilimumab in klinischen Studien oder Beobachtungsstudien erhalten hatten (10). Analog zur Beobachtung aus Einzelstudien flachte die Kaplan-Meier-Überlebenskurve auch in der aktuellen gepoolten Untersuchung nach etwa drei Jahren ab. Dies deutet darauf hin, dass Patienten, die bis zu diesem Zeitpunkt überleben, in der Folge ein mehrheitlich nur noch geringes Sterberisiko aufweisen (10). Das bei Tumorpatienten unter Immunotherapien beobachtete Langzeitüberleben hat dazu geführt, dass Forscher das Konzept des kurativen Potenzials dieser neuen Krebsbehandlungsstrategie eingeführt haben (12). Die vorliegende gross angelegte, gepoolte Analyse liefert weitere Beweise dafür, dass ein gewisser Anteil der Patienten mit fortgeschrittenem Melanom dank einer Behandlung mit Ipilimumab auch langfristig überlebt. In Anbetracht der historischen 5-Jahresüberlebensrate von 10% bei einem medianen Überleben von acht bis zehn Monaten bedeuten die vorliegenden Resultate Hoffnung für Patienten mit dieser aggressiven Erkrankung (1, 10).

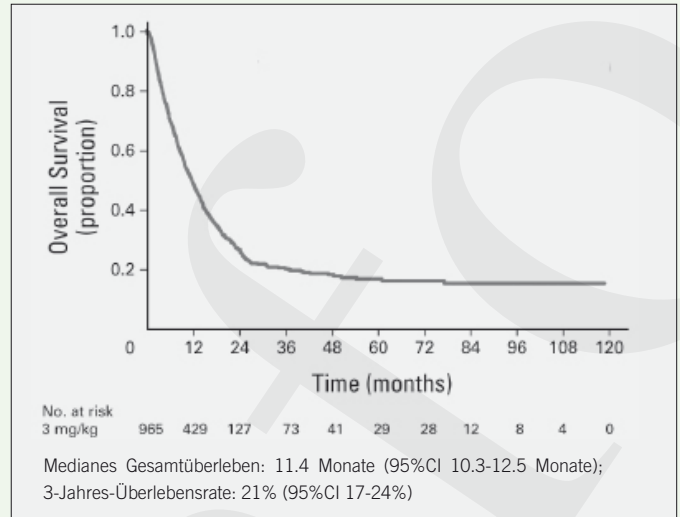


Abb. 4: Nicht-randomisierte Subgruppenanalyse zum Langzeitüberleben unter Ipilimumab 3 mg/kg (n=965) bei fortgeschrittenem Melanom

Literatur:

1. Garbe C et al. Systematic review of medical treatment in melanoma: current status and future prospects. *Oncologist* 2011;16(1):5-24
2. Wolchok JD et al. Development of ipilimumab: a novel immunotherapeutic approach for the treatment of advanced melanoma. *Ann N Y Acad Sci* 2013;1291:1-13
3. Yervoy® (Ipilimumab): aktuelle Schweizer Fachinformation unter www.swissmedinfo.ch
4. Hodi FS et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med* 2010 Aug 19;363(8):711-23. Erratum in: *N Engl J Med* 2010;363(13):1290
5. Eggermont A et al. Harnessing the immune system to provide long-term survival in patients with melanoma and other solid tumors. *Oncoimmunology* 2014;3(1):e27560
6. Mellman I et al. Cancer immunotherapy comes of age. *Nature* 2011;480(7378):480-9
7. Tarhini A et al. Releasing the brake on the immune system: ipilimumab in melanoma and other tumors. *Cancer Biother Radiopharm* 2010;25(6):601-13
8. Pardoll DM. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. *Nat Rev Cancer* 2012;12(4):252-64
9. Lens M et al. Ipilimumab Targeting CD28-Ctla-4 Axis: New Hope in the Treatment of Melanoma. *Curr Top Med Chem* 2012;12(1):61-6
10. Schadendorf D 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 Feb 9. pii: JCO.2014.56.2736
11. Patt DA et al. A real-world observational study of patients with advanced melanoma receiving first-line ipilimumab in a community practice setting. *J Cancer Ther* 2014;5(12):1049-58
12. Rosenberg SA. Raising the bar: the curative potential of human cancer immunotherapy. *Sci Transl Med* 2012;4(127):127ps8

YERVOY® (Ipilimumab). I: Treatment of advanced (unresectable or metastatic) melanoma in adults **P:** The recommended induction regimen of YERVOY® is 3 mg/kg administered intravenously (IV) over a 90-minute period every 3 weeks for a total of 4 doses. Dose reduction is not recommended. For more details see the product information. **CI:** Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients. **W&P:** YERVOY® is associated with inflammatory adverse reactions resulting from increased or excessive immune activity (immune-related adverse reactions), likely to be related to its mechanism of action. Immune-related adverse reactions, which can be severe or life-threatening, may involve the gastrointestinal, liver, skin, nervous, endocrine, or other organ systems. While most immune-related adverse reactions occurred during the induction period, onset months after the last dose of YERVOY® has also been reported. Systemic high-dose corticosteroid with or without additional immunosuppressive therapy may be required for management of severe immune-related adverse reactions. YERVOY®-specific management guidelines for immune-related adverse reactions are described in the product information. For additional warnings, see the product information. **UAE:** tumour pain, anaemia, lymphopenia, hypopituitarism (including hypophysitis), hypothyroidism, decreased appetite, dehydration, hypokalaemia, confusional state, peripheral sensory neuropathy, dizziness, headache, lethargy, blurred vision, eye pain, hypotension, flushing, hot flush, dyspnea, cough, diarrhoea, vomiting, nausea, gastrointestinal haemorrhage, colitis, constipation, gastroesophageal reflux disease, abdominal pain, gastrointestinal perforation, large intestine perforation, intestinal perforation, peritonitis, abnormal hepatic function, rash, pruritus, dermatitis, erythema, vitiligo, urticaria, alopecia, night sweats, dry skin, arthralgia, myalgia, musculoskeletal pain, muscle spasms, fatigue, injection site reaction, pyrexia, chills, asthenia, oedema, pain, influenza-like illness (symptoms), increased ALT, increased AST, increased blood bilirubin, increased blood alkaline phosphatase, weight decreased. **PF:** 5 mg/ml concentrate for solution for infusion, vial of 50 mg/10 ml and 200 mg/40 ml. **Prep:** see product information. **AH:** Bristol-Myers Squibb SA, Steinhausen. **Date of revision of the text:** September 2014. www.swissmedinfo.ch

IMPRESSUM

Berichterstattung: Dr. med. Thomas Handschin

Redaktion: Dr. Heidrun Ding

Unterstützt von Bristol-Myers Squibb SA, Cham
© Aertzerverlag medinfo AG, Erlenbach

731CH15PRO2939-01