

Yervoy® (Ipilimumab)

# First-Line Therapie bei fortgeschrittenem Melanom

Ab sofort ist Yervoy® (Ipilimumab) zur First-Line-Therapie von Patienten mit fortgeschrittenem Melanom in der Schweiz zugelassen und kassenzulässig. Ipilimumab ist die bisher einzige pharmakologische Behandlungsoption, welche in Studien mit einem signifikanten Überlebensvorteil bei dieser schwer therapierbaren Krebsform assoziiert ist. Basis für den First-Line-Status liefern neue Daten aus Beobachtungsstudien und eine gepoolte Analyse von Phase-II und Phase-III-Studien bei behandlungs- und chemotherapienaiven Patienten. Die Resultate zum medianen Gesamtüberleben und die 1-Jahresüberlebensraten zeigen dabei eine hohe Konsistenz mit den Resultaten der initial bei vorbehandelten Patienten durchgeführten Phase-III-Studien.

## Das Konzept der Immuno-Onkologie

Das Immunsystem ist durchaus in der Lage, gegen Krebszellen vorzugehen (1). Allerdings finden Tumore zahlreiche Möglichkeiten, sich einem Angriff zu entziehen. Die Immuno-Onkologie beschäftigt sich mit diesem Gegen-einander von Tumor und Immunsystem und versucht, den Kampf zugunsten der körpereigenen Abwehr zu entscheiden (2).

Ipilimumab gilt als Proof-of-Concept dieser neuartigen Strategie in der Onkologie (3). Aktivierte T-Zellen spielen bei der Immunreaktion gegen Tumore eine wichtige Rolle (Abb. 1–2) (4). Demgegenüber stehen Gegenspieler der Aktivierung – so genannte Checkpoints wie etwa CTLA-4 (Cytotoxic T-Lymphocyte Anti-

gen 4) – die bei entsprechender Stimulation zu einer Downregulation der T-zellvermittelten Abwehrreaktion führen (Abb. 2) (5). Der monoklonale Antikörper Ipilimumab blockiert gezielt den CTLA-4-Rezeptor der T-Zelle (6). Dadurch wird die antitumoröse T-Zell-Antwort verstärkt (Abb. 3).

## Klinische Wirksamkeit bei vorbehandelten Patienten

In klinischen Studien konnte mit diesem Therapieansatz ein Überlebensvorteil bei Patienten mit metastasiertem Melanom – einer ehemals praktisch therapieresistenten Krebsform – gezeigt werden (3,6). In der grössten Phase-III-Studie von Hodi et al. wurden mit Ipilimumab 1- und 2-Jahresüberlebensraten von 45.6% und 23.5% beobachtet. Das mediane Gesamtüberleben lag bei 10.1 Monaten. Da die pivotalen Studien nur vorbehandelte Patienten einschlossen, erfolgte die Zulassung denn auch für diese Patientenpopulation.

In der Zwischenzeit wurden verschiedene Analysen zur Wirksamkeit von Ipilimumab bei behandlungs- und chemotherapienaiven Patienten – also zum First-Line-Einsatz beim fortgeschrittenen Melanom – durchgeführt.

## Real-World-Daten zum Einsatz in der First-Line-Therapie

Die im Oktober 2014 von Debra Patt und Kollegen publizierte Real-World-Beobachtungsstudie wurde im Anschluss an die Zulassung von Ipilimumab bei vorbehandelten Patienten gestartet (7). Ziel war es, Patienten- und Krankheitscharakteristika, Behandlungsmuster, Überleben und unerwünschte Ereignisse bei Patienten zu dokumentieren, die Ipilimumab in onkologischen Praxiszentren als First-Line-Therapie erhielten.

- ▶ Eingeschlossen wurden 157 nicht vorbehandelte Patienten mit fortgeschrittenem Melanom, die mindestens eine Dosis Ipilimumab (3 mg/kg) erhalten hatten.
- ▶ Die klinischen Daten zu den eingeschlossenen Patienten wurden retrospektiv aus den vorliegenden Krankenakten gesammelt.
- ▶ Das Durchschnittsalter lag bei 66 Jahren, 68.2% der Patienten waren männlich.
- ▶ Die ECOG Performance bei Behandlungsbeginn betrug  $\leq 1$ , die vorliegenden Krankheitsstadien waren M1a (21.7%), M1b (22.3%) und M1c (54.1%).
- ▶ Bei 3 Patienten fehlten die Angaben zum Stadium oder waren nicht bekannt (1.9%).
- ▶ Insgesamt wiesen 34.4% der Patienten bei Studienbeginn Hirnmetastasen auf, 24.8% hatten erhöhte Lactat-Dehydrogenase-Werte und 13.5% waren BRAF-positiv.
- ▶ Mehr als die Hälfte aller Patienten komplettierten alle 4 Ipilimumab-Behandlungszyklen (55.8%).
- ▶ Die häufigsten Ursachen für einen Therapieabbruch waren Toxizität (17.7%), Krankheitsprogression oder Verlust des Ansprechens (16.3%), Tod (4.1%) und Patientenwille (1.4%).

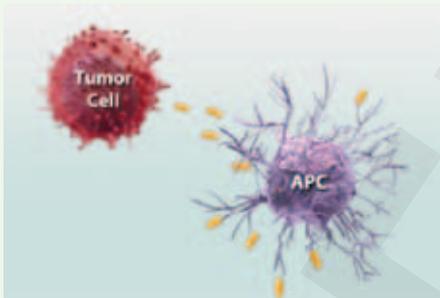


Abb. 1: Tumor-assoziierte Antigene werden von APCs erkannt und „eingesammelt“

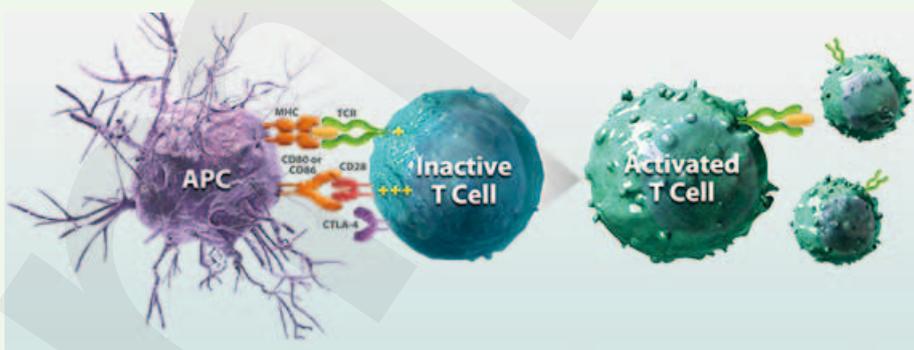


Abb. 2: Aktivierung einer T-Zelle durch die Interaktion mit einer APC über spezifische Signale

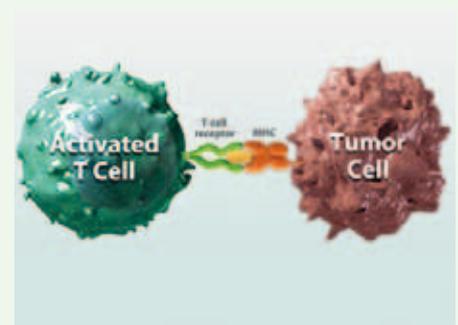
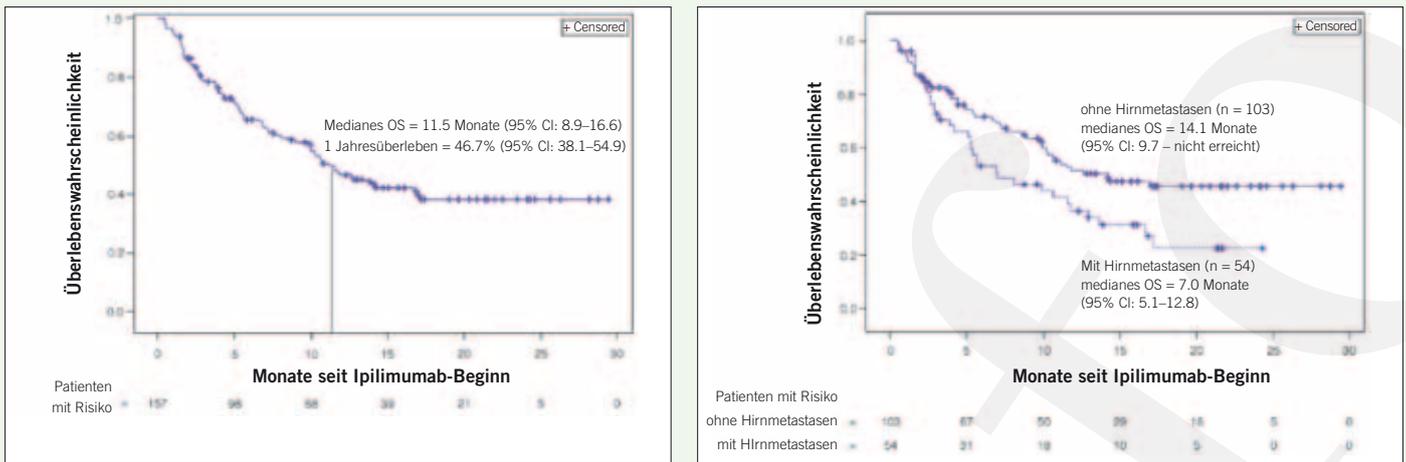


Abb. 3: Aktivierte T-Zellen können den Tumor angreifen



**Abb. 4:** a) Kaplan-Meier-Kurve für das Gesamtüberleben ab Behandlungsbeginn mit Ipilimumab bei allen Patienten (n = 157); b) exploratorische Ad-hoc-Kaplan-Meier-Kurve für das Gesamtüberleben ab Behandlungsbeginn mit Ipilimumab in den Subgruppen ohne (n = 103) und mit (n = 54) Hirnmetastasen (OS = Gesamtüberleben, CI = Konfidenzintervall, adaptiert nach Ref. 7)

Nach einem medianen Follow-up von 8.5 Monaten (Range 2.9–15.0) betrug das mediane Gesamtüberleben 11.5 Monate (95%CI: 8.9–16.6) und die 1-Jahresüberlebensrate lag bei 46.7% (95%CI: 38.1–54.9, Abb. 4a). Das mediane Gesamtüberleben war bei Patienten ohne Hirnmetastasen (N=103) mit einem medianen OS von 14.1 Monaten (95% CI 9.7 – not reached) doppelt so lang wie bei Patienten mit Hirnmetastasen (N=54) bei Behandlungsbeginn (medianes OS von 7.0 Monaten; 95% CI 5.1–12.8) (Abb. 4b).

Unter der First-Line-Behandlung mit Ipilimumab zeigten insgesamt 63.7% der Patienten mindestens ein unerwünschtes Ereignis. Am häufigsten waren mit 41.4% gastrointestinale Ereignisse (davon am häufigsten Diarrhö mit 19.1%), gefolgt von Haut-assoziierten Reaktionen (20.8%, am häufigsten Rash mit 17.8%). Neurologische, endokrine und hepatische Ereignisse wurden bei 8.9%, 3.8% beziehungsweise 1.9% der Patienten gemeldet. Die Resultate dieser Beobachtungsstudie dokumentieren Wirksamkeit und Sicherheit einer First-Line-Behandlung mit Ipilimumab bei Patienten mit fortgeschrittenem Melanom.

Analog zu bestehenden Erkenntnissen war die Prognose bei Patienten mit vorliegenden Hirnmetastasen auch in dieser Beobachtungsstudie erwartungsgemäss etwas schlechter.

In der zweiten, noch nicht publizierten Beobachtungsstudie wiesen 12.1% der Patienten zum Zeitpunkt der Diagnose Hirnmetastasen auf. Das geschätzte 1-Jahresüberleben lag bei 59.2% (95%CI: 53.0–64.8) (8). Die Patienten in dieser Beobachtungsstudie wurden in grossen akademischen Zentren behandelt, im Gegensatz zu den Patienten aus der Praxis in der soeben beschriebenen Studie.

Insgesamt leisten diese Daten einen entscheidenden Beitrag, um den First-Line-Einsatz von Ipilimumab bei Patienten mit fortgeschrittenem Melanom zu unterstützen.

**First-Line-Einsatz durch gepoolte Analyse von Phase-II/III-Studien untermauert**

Weiter gestützt wird der First-Line-Einsatz von Ipilimumab durch eine gepoolte Analyse von randomisierten Phase-II- und Phase-III-Studien (n=78) bei behandlungs- und chemotherapienaiven Patienten mit fortgeschrittenem Melanom (8). Die geschätzte Überlebensrate betrug nach 1, 2 und 3 Jahren 54.1% (95%CI: 42.5–65.6), 31.6% (95%CI: 20.7–42.9) bzw. 23.7% (95%CI: 14.3–34.4). Das Gesamtüberleben mit einer Ipilimumab-Monotherapie in der Standarddosierung von 3 mg/kg i.v. alle 3 Wochen (insgesamt 4 Dosen) zeigte sich damit grundsätzlich konsistent mit den Phase-III-Resultaten bei vorbehandelten Patienten (8).

**Zulassung von Ipilimumab für die First-Line Therapie**

Aufgrund der vorliegenden Evidenz und der hohen Konsistenz mit den Resultaten bei vorbehandelten Patienten mit fortgeschrittenem Melanom ist Ipilimumab ab sofort auch für die First-Line-Therapie bei dieser bislang schwer therapierbaren Krebsform zugelassen (8). Damit anerkennen die Behörden den Nutzen dieser wegweisenden Therapie im Bereich der Immuno-Onkologie, die eine vielversprechende und aufkommende Disziplin in der Krebsbekämpfung darstellt.

**Literatur:**

1. Mellman I, Coukos G, Dranoff G. Cancer immunotherapy comes of age. Nature. 2011 Dec 21;480(7378):480-9.
2. Eggermont A, Robert C, Soria JC, Zitvogel L. Harnessing the immune system to provide long-term survival in patients with melanoma and other solid tumors. Oncoimmunology. 2014 Jan 1;3(1):e27560.
3. Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF 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 Sep 23;363(13):1290.
4. Tarhini A, Lo E, Minor DR. Releasing the brake on the immune system: ipilimumab in melanoma and other tumors. Cancer Biother Radiopharm. 2010 Dec;25(6):601-13.
5. Pardoll DM. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. Nat Rev Cancer. 2012;12(4):252-64.
6. Lens M, Testori A, Ferrucci PF. Ipilimumab Targeting CD28-Ctla-4 Axis: New Hope in the Treatment of Melanoma. Curr Top Med Chem. 2012 Jan;12(1):61-6.
7. Patt DA, Rembert D, Bhor M et al. A real-world observational study of patients with advanced melanoma receiving first-line ipilimumab in a community practice setting. Journal of Cancer Therapy. 2014;5(12):1049-1058.
8. Yervoy® Fachinformation, www.swissmedinfo.ch

**IMPRESSUM**

**Berichterstattung:** Dr. med. Thomas Handschin  
**Redaktion:** Thomas Becker  
 Unterstützt von Bristol-Myers Squibb SA, Cham  
 © Aertzerverlag medinfo AG, Erlenbach

**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, hypokalemia, 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, CH-Steinhausen **Date of revision of the text:** September 2014. www.swissmedinfo.ch

731CH14PRL1301-01 12/14