

Daten der italienischen Kohorte des Ipilimumab Expanded Access Program

Sequenzielle Behandlung mit Ipilimumab und BRAF-Inhibitoren beim metastasierten Melanom

Die neuen Fortschritte im Verständnis der Tumorummunologie und Molekularbiologie haben zu einem Paradigmawechsel in der Anwendung von Immuntherapie und zielgerichteter Therapie zur Behandlung von nicht resezierbarem oder metastasiertem (fortgeschrittenem) Melanom geführt. Daten aus der italienischen Kohorte des Ipilimumab Expanded Access Program (EAP) zur Wirksamkeit der BRAF-Inhibition mit Vemurafenib zeigen, dass einige BRAF-mutationspositive (BRAF+) Patienten von Ipilimumab als erstem Teil der sequenziellen Therapie profitieren können (1).

Immuntherapie und zielgerichtete Therapie haben unterschiedliche, aber potenziell komplementäre Wirkmechanismen. Die Behandlung mit BRAF-Inhibitoren führt bei vielen Patienten häufig zur Tumorregression. Allerdings können diese Patienten eine Resistenz und ein Rezidiv entwickeln, was bei Medikamenten dieser Klasse häufig vorkommt (2–4). Zudem ist bei 40–50% die Progression nach einem Rückfall sehr schnell (5). Der Nachweis eines Langzeit-Nutzens bei Patienten ohne Rezidiv bleibt schwierig, zum Teil wegen des Crossovers der Patienten in den klinischen Studien. Patienten, die von Dacarbazin auf Vemurafenib wechselten, schienen ein ähnlich langes medianes Gesamtüberleben zu haben, wie jene, die mit Vemurafenib starteten (6).

Immuntherapie mit Ipilimumab

Ipilimumab ist ein monoklonaler Antikörper gegen CTLA-4 und wirkt somit auf die Aktivierung von T-Zellen um eine Immunantwort gegen den Tumor hervorzurufen. Aufgrund dieses Wirkmechanismus benötigt der Aufbau der Anti-Tumor-Antwort Zeit. Zudem können inflammatorische Antworten oder eine T-Zellinfiltration mit einer frühen Tumordprogression verwechselt werden. Im Gegensatz zu den zielgerichteten Therapien ist die Krankheitskontrolle oft andauernd und kann sich in einigen Fällen über mehrere Jahre erstrecken. Gepoolte Analysen von Phase-2- und Phase-3-Studien zu Ipilimumab wiesen ein konsistentes Plateau bei der Überlebenskurve auf, welches sich über eine ausge-

dehnte Periode erstrecken kann, wie sich bei der Nachverfolgung bis zu 10 Jahren zeigte (7). Die Datensammlung deutet darauf hin, dass bis zu 20% der Patienten ein Langzeitüberleben nach Behandlung mit Ipilimumab haben (7–9).

Theoretisch können Patienten mit einer BRAF-Mutation sowohl einen BRAF-Inhibitor als auch eine Immuntherapie mit Ipilimumab erhalten. Daten einer Phase-1/2-Studie zeigen jedoch, dass die gleichzeitige Gabe von Vemurafenib und Ipilimumab zu einem erhöhten Risiko für eine Hepatotoxizität führt. Aufgrund dieser Daten wird die gleichzeitige Anwendung von Ipilimumab und Vemurafenib nicht empfohlen.

Die sequenzielle Therapie von Vemurafenib oder Dabrafenib und Ipilimumab oder vice versa wurde daher retrospektiv anhand von Daten aus dem Ipilimumab Expanded Access Program verschiedener italienischer Zentren bei 93 Patienten ausgewertet. (1).

Für Analysezwecke wurden die Patienten in zwei Progressions-Gruppen eingeteilt:

1. Schnelle Progression, falls 3–4 Dosen Ipilimumab aufgrund der Progression der Krankheit nicht verabreicht werden konnten.
2. Langsame Progression, falls die Behandlung mit Ipilimumab vollständig durchgeführt wurde.

Die Patienten erhielten entweder Ipilimumab 3 mg/kg intravenös während 90 Min. für 4 Dosen alle 3 Wochen oder 960 mg Vemurafenib zweimal täglich bzw. 150 mg Dabrafenib zweimal täglich. Es wurden Patienten in die Auswertung einbezogen, die für die BRAF-V600-Mutation positiv waren und die sequenziell einen BRAF-Inhibitor (Vemurafenib oder Dabrafenib) und Ipilimumab oder vice versa erhalten hatten.

Die Tumoranalyse erfolgte bei Baseline vor dem Start und nach Abschluss der Behandlung mit Ipilimumab entsprechend der immune-related response criteria (irRC) (8).

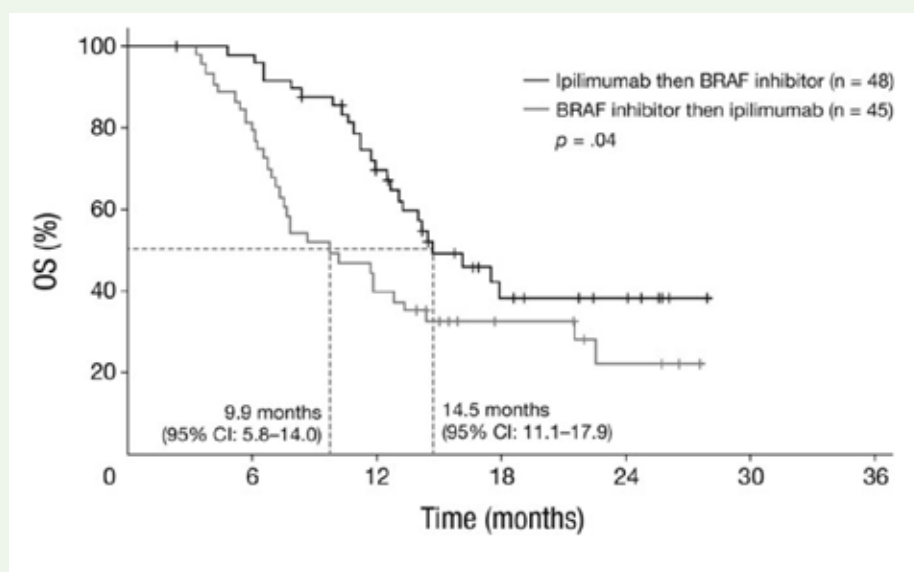


Abb 1: Gesamtüberleben (OS) bei Patienten, die einen BRAF-Inhibitor gefolgt von Ipilimumab oder Ipilimumab gefolgt von einem BRAF-Inhibitor erhielten

Wirksamkeit

Das mediane Gesamtüberleben (overall survival, OS) war nach einem mittleren Follow-up über 11 Monate (Range 1–34 Monate) bei Patienten, die zuerst mit Ipilimumab gefolgt von einem BRAF-Inhibitoren behandelt worden waren, signifikant länger als bei Patienten, die Ipilimumab erst nach der Krankheitsprogression mit einem BRAF-Inhibitoren erhielten (Abb. 1).

Das mediane OS betrug

14,5 Monate (11,1–17,9) für Ipilimumab vor BRAF-Inhibitor gegenüber 9,9 Monaten (5,8–14,0) für BRAF-Inhibitor vor Ipilimumab ($p=0,04$). Betrachtet man die 47 Patienten, welche Ipilimumab zuerst erhielten und darauf ansprachen, zeigten 14 Patienten (30%) entweder ein komplettes oder ein partielles Ansprechen resp. eine stabile Krankheit (nach irRC). Von den 44 Patienten, die Ipilimumab nach einem BRAF-Inhibitor erhielten, waren dies 27%.

Krankheitsprogression nach BRAF-Inhibitor

Von den 45 Patienten, die den BRAF-Inhibitor zuerst erhielten, hatten 40% eine schnelle Krankheitsprogression. Bei diesen Patienten betrug das mediane OS ab Beginn der Therapieaufgabe mit dem BRAF-Inhibitor 1,2 Monate (0,5–1,9) (Abb. 2). Die verbleibenden 27 Patienten hatten eine langsamere Krankheitsprogression und konnten die Induktionstherapie mit Ipilimumab (insgesamt 4 Dosen) vollenden. Das mediane OS ab Ende der BRAF-Inhibitortherapie war bei diesen Patienten signifikant länger, nämlich 12,7 Monate (0,6–24,8; $p<0,0001$). Da die Krankheitsprogression vor der Behandlung unbekannt ist, ist die schnelle Progression vermutlich auf die Krankheit und nicht auf die Therapie zurückzuführen.

Die Analyse von potenziellen prädiktiven Charakteristika für die sequenzielle Behandlung zeigte, dass junges Alter und das Vorhandensein von Hirnmetastasen signifikant mit schneller Pro-

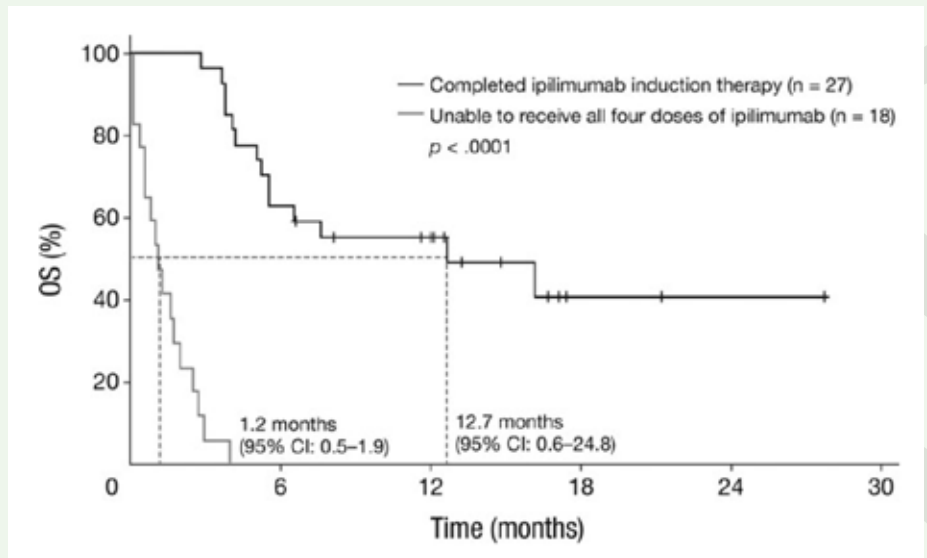


Abb. 2: Gesamtüberleben (OS) ab Ende der BRAF-Inhibition

Fazit

- Die Zulassung von Vemurafenib, Dabrafenib und Ipilimumab hat neue Hoffnung für Patienten mit metastasiertem Melanom gebracht
- Die optimale Sequenz dieser Therapien bei einzelnen Patienten mit einer BRAF-Mutation ist noch ungeklärt
- Die vorliegenden präliminären Daten des Early Access Program deuten daraufhin, dass bestimmte BRAF-positive Patienten mit fortgeschrittenem Melanom von einer Therapie mit Ipilimumab vor einem BRAF-Inhibitor profitieren können
- Das Potenzial von Ipilimumab bei schneller Progression kann dadurch limitiert sein, dass die Patienten nicht die volle Induktionstherapie erhalten können
- Diese Gruppe war durch jüngeres Alter und Hirnmetastasen charakterisiert
- Patienten mit langsamer Progression könnten sowohl eine Therapie mit Ipilimumab als auch mit einem BRAF-Inhibitoren erhalten

gression, d.h. Nicht-Vollendung des Ipilimumab-Induktionsregimes assoziiert waren ($p=0,02$).

Literatur:

1. Ascierto PA et al. Sequential treatment with ipilimumab and BRAF inhibitors in patients with metastatic melanoma: data from the Italian cohort of the Ipilimumab Expanded Access Program. *Cancer Invest.* 2014 Apr;32(4):144-9
2. Flaherty KT et al. Inhibition of mutated, activated BRAF in metastatic melanoma. *N Engl J Med* 2010;363:809-819
3. Nazarian R et al. Melanomas acquire resistance to BRAF (V600E) inhibition by RTK or N-RAS upregulation. *Nature* 2010;468:973-977
4. Wagle N et al. Dissecting therapeutic resistance to RAF inhibition in melanoma by tumor genomic profiling. *J Clin Oncol* 2011; 29: 3085-3096
5. Ascierto PA et al. Do BRAF inhibitors select for populations with disease progression kinetics? *J Transl Med* 2013;11:61
6. Jang S et al. Which drug, and when, for patients with BRAF-mutant melanoma? *Lancet Oncol* 2013;14:e60-e69
7. Schadendorf D et al. Pooled analysis of long-term survival data from phase II and phase III trials of ipilimumab in metastatic or locally advanced, unresectable melanoma. *Eur J Cancer* 2013; 49 (Suppl 2): abstract 24LBA
8. Wolchok JD et al. Guidelines for the evaluation of immune therapy activity in solid tumors: immune-related response criteria. *Clin Cancer Res* 2009;15:7412-7420
9. Lebbé C et al. Long-term survival in patients with metastatic melanoma who received ipilimumab in four phase II trials *J Clin Oncol* 2013;31 (Suppl): abstract 9053

YERVOY® (Ipilimumab). I: Behandlung von fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanomen bei Erwachsenen, die bereits zuvor eine Therapie erhalten haben. D: Das empfohlene Induktionsregime für YERVOY® liegt bei 3 mg/kg, intravenös (i.v.) über einen Zeitraum von jeweils 90 Minuten verabreicht, alle 3 Wochen für insgesamt 4 Dosen. Eine erneute Behandlung mit YERVOY® (Reinduktion mit 4 Dosen) kann bei Patienten erwogen werden, bei denen es nach vollständigem Ansprechen (Complete Response, CR), Teilsprechen (Partial Response, PR) oder einer Stabilisierung der Erkrankung (Stable Disease, SD) über mehr als 3 Monate ab der ersten Tumorbewertung zu einem Fortschreiten der Erkrankung kommt (progressive disease, PD). Eine Dosisreduktion wird nicht empfohlen. Aufgrund von Nebenwirkungen ausgelassene Dosen dürfen nicht nachgeholt werden. Für weitere Informationen zur Dosierung siehe Fachinformation. KI: Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff oder einem der Hilfsstoffe gemäss Zusammensetzung. W&V: YERVOY® wird mit entzündlichen Nebenwirkungen aufgrund einer erhöhten oder übermässigen Immunaktivität (immunvermittelte Nebenwirkungen) in Verbindung gebracht, die wahrscheinlich auf den Wirkmechanismus des Präparats zurückzuführen sind. Immunvermittelte Nebenwirkungen, die schwerwiegend bis lebensbedrohlich sein können, können Verdauungstrakt, Leber, Haut, Nervensystem, endokrines System oder andere Organsysteme betreffen. Obwohl die meisten immunvermittelten Nebenwirkungen während der Induktionsphase auftreten, wurde auch Monate nach der letzten YERVOY®-Dosis über deren Auftreten berichtet. Eine systemische hochdosierte Therapie mit Kortikosteroiden zusammen mit oder ohne andere Immunsuppressiva kann für die Behandlung schwerer immunvermittelter Nebenwirkungen erforderlich sein. Spezifische Richtlinien für YERVOY® zur Behandlung von immunvermittelten Nebenwirkungen sind in der Fachinformation beschrieben. Weitere Warnhinweise siehe Fachinformation. U&W: Tumorschmerzen, Anämie, Lymphopenie, Hypophysitis (einschliesslich Hypophysitis), Hypothyreose, verminderter Appetit, Dehydratation, Hypokaliämie, Verwirrtheit, periphere sensorische Neuropathie, Schwindel, Kopfschmerzen, Lethargie, verschwommenes Sehen, Augenschmerzen, Hypotonie, Hautrötungen, Hautwunden, Dyspnoe, Husten, Diarrhö, Erbrechen, Übelkeit, gastrointestinale Hämorrhagie, Kolitis, Verstopfung, gastroösophageale Refluxkrankheit, Bauchschmerzen, gastrointestinale Perforation, Dickdarmperforation, intestinale Perforation, Peritonitis, Leberfunktionsstörungen, Ausschlag, Pruritus, Dermatitis, Erythem, Vitiligo, Urtikaria, Alopecie, Nachtschweiss, trockene Haut, Arthralgie, Myalgie, Muskel- und Skelettschmerzen, Muskelspasmus, Müdigkeit, Reaktionen an der Injektionsstelle, Pyrexie, Schüttelfrost, Asthenie, Ödeme, Schmerzen, erhöhte Alanin-Aminotransferase, erhöhte Aspartat-Aminotransferase, erhöhte Bilirubinwerte, Gewichtsabnahme. DF: 5 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Durchstechflaschen zu 50 mg/10 ml und 200 mg/40 ml. Z: siehe Fachinformation. Zt: Bristol-Myers Squibb SA, CH-6340 Baar. Stand der Information: Oktober 2013. www.swissmedinfo.ch

IMPRESSUM

Berichterstattung: Prof. Dr. Dr. h.c. Walter F. Riesen

Redaktion: Thomas Becker

Unterstützt von Bristol-Myers Squibb SA, Baar

© Aertzeverlag medinfo AG, Erlenbach