

Ipilimumab – eine innovative Immuntherapie

Überlebensvorteil beim metastasierenden Melanom

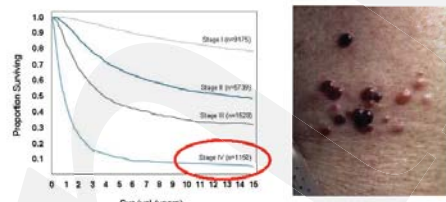
Seit Mitte Oktober ist Ipilimumab (Yervoy®) zur Behandlung von Patienten mit vorbehandeltem fortgeschrittenem Melanom in der Schweiz zugelassen. Damit ist seit über drei Jahrzehnten die erste und einzige zugelassene Immuntherapie bei vorbehandeltem nicht resezierbarem metastasierendem Melanom mit einer signifikanten Verbesserung des Gesamtüberlebens verfügbar. Dies nahm Bristol-Myers Squibb zum Anlass, mit dem Onkologie-Experten Prof. Dr. med. Alfred Zippelius, Klinik für Onkologie am Universitätsspital Basel zu einer Pressekonferenz einzuladen.

Zu Beginn zeigte Prof. Zippelius auf, dass die Schweiz in der Melanoma-Inzidenz einen traurigen Spitzenplatz belegt, nämlich Platz 3 hinter Australien, USA. Warum dies in der Schweiz so häufig vor kommt und vor allem eine so starke Zunahme erfährt, gibt Rätsel auf, obschon man die Erklärung im UV-wirksamen Freizeitverhalten vermutet. Dazu kommt, dass in der Romandie bei Frauen eine noch höhere Inzidenz beobachtet wird (Abb. 1).

Das metastasierende Melanom hat eine sehr schlechte Prognose, denn nur 25% der Betroffenen überleben ein Jahr und nur 10% zwei Jahre. Mit der bis jetzt angewandten Chemotherapie mit Dacarbazine wurden nur Misserfolge verbucht, und dies war seit

ABB. 1 Metastasiertes Melanom

- Poor prognosis, limited ther. options**
 - 1-year survival ~25%; 2-year survival ~10%



- Dacarbazine approved 1975**
 - response rate 7-12%
 - no survival benefit demonstrated

Balch et al., J Clin Oncol 2001; Korn et al. J Clin Oncol 2008

1975 das einzige Medikament, das zugelassen war mit einer Ansprechrate von max. 10%.

Prof. Zippelius zeigte drei Studien auf, die mit Ipilimumab gemacht wurden, die auch Patienten mit sehr schlechten Prognosen einschlossen, eine randomisierte doppelblind Phase-III-Studie, mit einer signifikanten Verbesserung der Überlebensrate von 46% bzw. 24% im Vergleich zu 25% bzw. 14% im Vergleichsarm. Manche Patienten waren noch nach 3 und 4 Jahren am Leben (New England Journal of Medicine, August 2010) (Abb. 2).

Ferner lässt sich feststellen, dass es eine relevante Anzahl Patienten gibt, die in eine dauerhafte Remission kommen könnten.

Mit dieser neuen innovativen Immuntherapie steht erstmals eine Therapie zur Verfügung, die gezielt an Immunzellen angreift und so die Immunantwort gegen den Tumor verstärkt (Abb. 3).

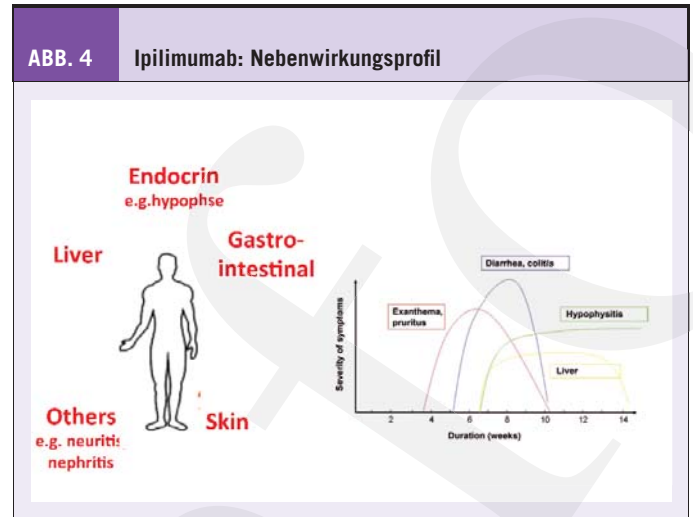
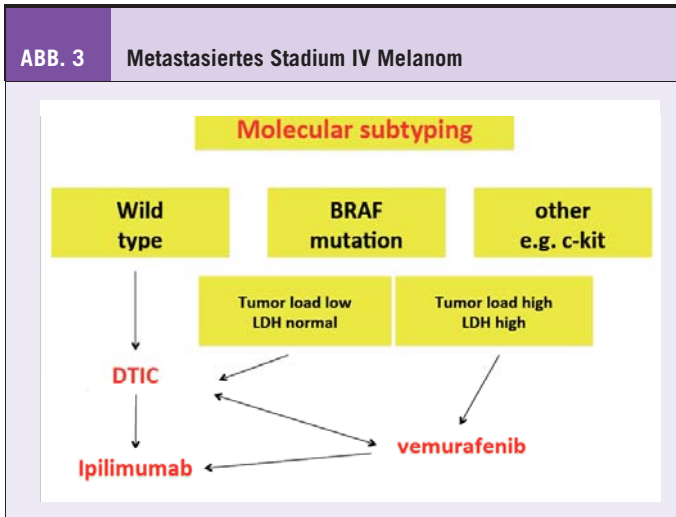
Ein gewichtiger Focus gilt den Nebenwirkungen, denn mit folgenden können die Patienten konfrontiert werden:

- ▶ Gastrointestinale-Beschwerden/ Diarrhoe
- ▶ Hautirritationen/allergische Ausschläge

ABB. 2 Studie MDX010–20: Patientencharakteristik

Variable	Ipilimumab plus gp100 (N=403)	Ipilimumab Alone (N=137)	gp100 Alone (N=136)	Total (N=676)
Mean age—yr	55.6	56.8	57.4	56.2
Sex—no. (%)				
Male	247 (61.3)	81 (59.1)	73 (53.7)	401 (59.3)
Female	156 (38.7)	56 (40.9)	63 (46.3)	275 (40.7)
ECOG performance status—no. (%)†				
0	232 (57.6)	72 (52.6)	70 (51.5)	374 (55.3)
1	166 (41.2)	64 (46.7)	61 (44.9)	291 (43.0)
2	4 (1.0)	1 (0.7)	4 (2.9)	9 (1.3)
3	1 (0.2)	0	0	1 (0.1)
Unknown	0	0	1 (0.7)	1 (0.1)
M stage—no. (%)‡				
M0	5 (1.2)	1 (0.7)	4 (2.9)	10 (1.5)
M1a	37 (9.2)	14 (10.2)	11 (8.1)	62 (9.2)
M1b	76 (18.9)	22 (16.1)	23 (16.9)	121 (17.9)
M1c	285 (70.7)	100 (73.0)	98 (72.1)	483 (71.4)
Lactate dehydrogenase level—no. (%)				
≤Upper limit of the normal range	252 (62.5)	84 (61.3)	81 (59.6)	417 (61.7)
>Upper limit of the normal range	149 (37.0)	53 (38.7)	52 (38.2)	254 (37.6)
Unknown	2 (0.5)	0	3 (2.2)	5 (0.7)
CNS metastases at baseline—no. (%)	46 (11.4)	15 (10.9)	21 (15.4)	82 (12.1)
Received study drug	42 (10.4)	15 (10.9)	20 (14.7)	77 (11.4)
Had had previous treatment for CNS metastases	39 (9.7)	15 (10.9)	19 (14.0)	73 (10.8)
Previous systemic therapy for metastatic disease—no. (%)	403 (100.0)	137 (100.0)	136 (100.0)	676 (100.0)
Previous interleukin-2 therapy—no. (%)	89 (22.1)	32 (23.4)	33 (24.3)	154 (22.8)

Hodi et al, New England Journal of Medicine



- ▶ Leber- und Nierenentzündungen
- ▶ Endokrinologische Veränderungen (Hypophyse) (Abb. 4).

Diese sind möglicherweise dosisabhängig – bei 3 mg wurden weniger Nebenwirkungen als bei 10 mg beobachtet. Die Studie hat allerdings drei Variablen:

1. höhere Dosierung von Ipilimumab mit 10mg/kg
2. eine Maintenance Therapie alle Monate nach der ersten Induktion
3. die Kombination mit Dacarbazin.

Es ist nicht genau geklärt, worauf die schwereren Nebenwirkungen und ganz speziell das veränderte Pattern der Nebenwirkungen (mehr Leber) zurückzuführen ist. Aus diesem Grund wird nun der H2H-Vergleich der beiden Dosierungen durchgeführt (3 mg/kg vs. 10 mg/kg)

Während den Studien an Mäusen konnte beobachtet werden, dass Mäuse, die den Tumor abgestossen haben, eine Markierung am Fell aufgetreten ist (das Immunsystem verliert die Fähigkeit zwischen Eigen und Fremden zu unterscheiden).

Ganz wichtig war dem Referenten die Erkenntnis, dass bei auftretenden Nebenwirkungen – die lebensbedrohlich sein können immer mit einem Immunspressivum behandelt werden muss und dies sofort um den Patienten nicht zu gefährden.

- ▶ Mit Immunsuppressiva- Steroiden, Cortison (1.Wahl), in zweiter Linie:
- ▶ Mycophenolat oder TNF alpha – und das unmittelbar bei Auftritt.
- ▶ Nach Infliximab wurde die Diarrhoe unmittelbar gestoppt.

Prof. Zippelius ist sehr zuversichtlich, mit dieser neuen Therapie ein potentes Medikament zur Verfügung zu haben, das ein wesentlicher Nutzen für Patienten mit einem metastasierenden Melanom darstellt.

▼ Eleonore E. Droux