

*Metastasiertes Melanom (Stadium III und IV)***Neuartige Immuntherapie verdoppelt fast die Überlebensrate**

Beim vorbehandelten, metastasierten Melanom, für das bis anhin keine lebensverlängernde Standardtherapie existiert, ist mit einem neuartigen Immun-(T-Zellen-)Potenziator (Ipilimumab), in einer randomisierten, kontrollierten Phase-III-Studie ein Durchbruch gelungen: Das mediane Gesamtüberleben (10,0 vs. 6,4 Monate) sowie das Ein- und Zwei-Jahres-Überleben wurden signifikant verlängert. Diese bedeutsamen Resultate wurden auf einer ASCO-Plenarsitzung vorgestellt und die Anwendung wurde auf einem unabhängigen Symposium erläutert.

Wie die Referenten betonten, handelt es sich bei Ipilimumab um das erste Medikament, welches das Überleben beim fortgeschrittenen Melanom unter den Bedingungen einer grossen, doppelblinden und plazebokontrollierten Phase-III-Studie signifikant verlängert. «Die Tumorantworten sind ähnlich beeindruckend, wie sie mit zielgerichteter Therapie beim GIST beobachtet wurden», meinte der Onkologe Dr. med. Roger von Moos, Chur, als Schweizer Interpretator.

Infaste Prognose mit derzeitigen Therapien

Das Melanom gehört zu den malignen Tumoren, die gegenwärtig weltweit am meisten zunehmen; in der Schweiz, als eine der stark betroffenen Regionen, steigt die Inzidenz seit Jahrzehnten kontinuierlich. Therapeutisch bleibt nur die Chirurgie in den Frühstadien; für fortgeschrittene Stadien konnte bis heute keine lebensverlängernde onkologische Standardbehandlung entwickelt werden. Anwendungen mit Dacarbazin, seit den Achtzigerjahren mit Interleukin-2 und Interferon-alpha-2b sowie seit einigen Jahren mit Vakzinen haben uneinheitliche und sehr begrenzte Erfolge gezeigt und müssen daher als experimentelle Behandlungen betrachtet werden. Bis jetzt liegt das durchschnittliche Überleben beim fortgeschrittenen Melanom bei 6 bis 9 Monaten. Gerade 25% der Patienten leben noch nach einem Jahr und nur 8 bis 12% nach dem zweiten Jahr.

Bisherige Therapieresistenz und neue Ansätze

Die Ursachen für die Chemotherapie-resistenz beim Melanom liegen in spezifischen tumorinduzierten Mechanismen einer fehlenden Immunwirkung («immun evasion») begründet, wobei der eingesetzte Wirkstoff auf die Tumorantigene tolerant wird. Melanome hemmen beispielsweise die Reifung antigenpräsentierender Zellen, sodass die volle T-Zell-Aktivierung ausbleibt, welche der Tumorzellproliferation entgegenwirkt.

Verschiedene Immuntherapien, die bei diesem Mechanismus ansetzen, befinden sich speziell beim Melanom in klinischer Forschung. Hierzu gehören monoklonale Antikörper, welche das sogenannte zytotoxische T-Lymphozyten-assoziierte Antigen 4 (CTLA-4) blockieren, sowie Antikörper, die weitere Komponenten des Immunsystems beeinflussen. Die CTLA-4-Blockade ist in der Immuntherapie des Melanoms der am weitesten fortgeschrittene Ansatz in der klinischen Entwicklung. Zwei dieser vollständig humanen monoklonalen Antikörper, Tremelimumab und Ipilimumab (jeweils mit verschiedener Pharmakokinetik und Pharmakodynamik), sind bereits in klinischen Phase-II- und teilweise -III-Studien beim Melanom als Monotherapien und in Kombination mit Chemo- und Immuntherapien untersucht worden.

Ipilimumab hat sich in einer jetzt abgeschlossenen grossen Phase-III-Zulassungsstudie (1–3) als besonders vielversprechend erwiesen. Erwartet wird die

Zulassung beim Melanom in den USA und in Europa Ende 2010 oder 2011.

Wirkmechanismus der T-Zell-vermittelten Immunpotenzierung

Ipilimumab gehört zu einer völlig neuen Klasse von vollständig humanen monoklonalen Antikörpern, welche sich von den heute zugelassenen zielgerichteten Therapien unterscheidet. Der Wirkstoff richtet sich nicht explizit gegen die Tumorzelle, sondern greift in tumorinduzierte Mechanismen einer fehlenden physiologischen Immunwirkung ein.

Der sogenannte Immunpotenziator (T-Zell-Potenziator) hemmt das Molekül CTLA-4, welches sich auf der Oberfläche der T-Zellen befindet. Wie die *Abbildung* zeigt, spielt dieses Molekül eine kritische Rolle in der Regulierung der natürlichen Immunantwort: Bei Vorhandensein von CTLA-4 (z.B. beim Melanom) und bei dessen Bindung an die Tumorzelle wird die T-Zell-Antwort unterdrückt (vgl. mittleres Bild): Es handelt sich damit um eine starke «Bremse» in der natürlichen Immunreaktion auf die Tumorzellen. Durch Gabe von Ipilimumab wird diese «Bremse» aber blockiert, denn Ipilimumab bindet an CTLA-4. Damit wird die T-Zelle in ihrer Aktivität «beschleunigt» (bzw. potenziert) und damit die Tumorzelle angegriffen bis abgetötet.

Die Kehrseite dieses Antitumoreffekts: Ipilimumab kann das Immunsystem überstimulieren, was dazu führt, dass T-Zellen in normalem Gewebe angegriffen werden. Immunassoziierte Nebenwirkungen können eine Folge sein. In klinischen Studien zeigten sich – bis auf Einzelfälle – meistens leichte bis mittelgradige Nebenwirkungen, vor allem an Haut und Kolon, sodass das Medikament insgesamt als sicher beurteilt wird.

Die Phase-III-Zulassungsstudie

Ipilimumab hat sich im Vorfeld in mehreren Phase-II-Studien als Monotherapie und in Kombination mit Zytokinen, Vakzi-

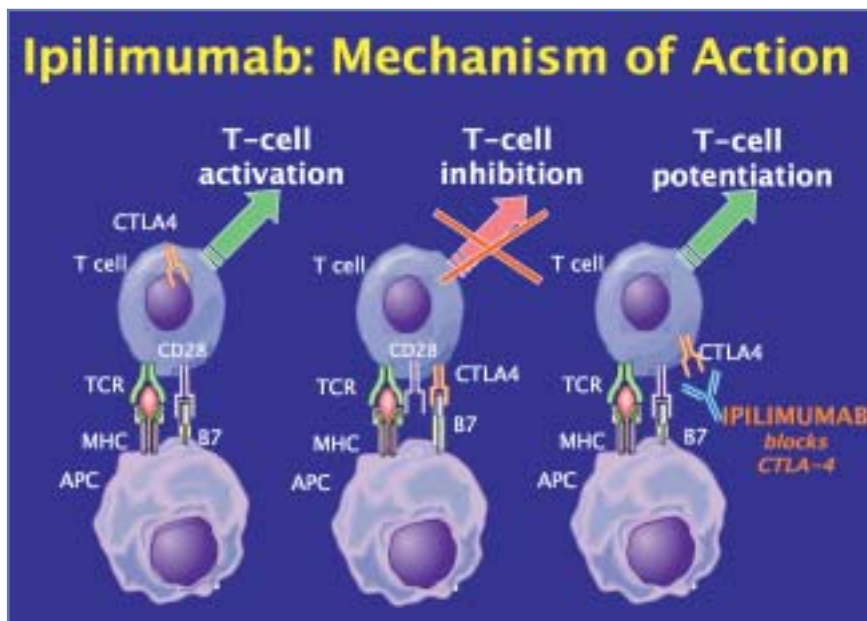


Abbildung: Ipilimumab ist ein vollständig humaner Antikörper, der an CTLA-4 (zytotoxisches T-Lymphozyten-assoziiertes Antigen 4) bindet – ein Molekül auf T-Zellen, das eine kritische Rolle in der Regulierung der natürlichen Immunantwort spielt. Das Fehlen oder Vorhandensein von CTLA-4 kann die T-Zell-Antwort verstärken oder unterdrücken. Indem Ipilimumab die Aktivität von CTLA-4 blockiert – sozusagen die «Bremse blockiert» –, wird die Zahl der T-Zellen erhöht und damit eine nachhaltige Immunantwort auf Krebszellen gewährleistet.

nen und Chemotherapie beim Melanom als sehr vielversprechend erwiesen. Auch der Proteinimpfstoff GP 100 zeigte beim Melanom immunologische und klinische Response und verstärkte die klinische Wirksamkeit in der Kombination mit weiterer Immuntherapie. Eine Kombination beider Immuntherapien erschien daher bei fortgeschrittenem Melanom sinnvoll. Forschungsleiter Dr. med. Steven O'Day, Los Angeles Clinic and Research Institute, stellte während einer ASCO-Plenarsitzung die neue klinische Phase-III-Studie (1) vor, welche zur Zulassung eingereicht ist: Unter randomisierten, doppelblinden, plazebokontrollierten und multizentrischen Bedingungen, durchgeführt an 125 Zentren in 13 Staaten weltweit, wurden 676 vorbehandelte, HLA0201-positive Patienten mit Melanom im Stadium III oder IV eingeschlossen.

Die Patienten wurden in drei Gruppen im Verhältnis 1:3:1 randomisiert:

- ▲ Gruppe A (n = 137) erhielt Ipilimumab plus Plazebo (Monotherapie)
- ▲ Gruppe B (n = 403) erhielt Ipilimumab sowie den Impfstoff GP 100 als Kombination
- ▲ Gruppe C (n = 136) erhielt den Impfstoff GP 100 plus Plazebo (Monotherapie).

Primärer Studienendpunkt war der Vergleich des Gesamtüberlebens (OS) in den Gruppen A und B. Zu den sekundären Endpunkten gehörten der Vergleich des OS zwischen den Gruppen A und C, die beste objektive Responderate (BORR) nach 24 Wochen, die Krankheitskontrollrate (DCR) bis zur Woche 14, das progressionsfreie Überleben (PFS) sowie die Sicherheit.

Eine Re-Induktion (2) war innerhalb von 28 Tagen dokumentierter Progression erlaubt. Voraussetzung für dieses Vorgehen, welches Hodi in einer Subgruppenanalyse untersuchte (3), war, dass der Pa-

tient nicht unter dosislimitierenden Toxizitäten litt und auf den ersten Behandlungszyklus angesprochen hatte. Die betroffenen Patienten erhielten 1 bis 3 zusätzliche Dosen, aus Gruppe A waren 6,5%, aus Gruppe B 7,2% und aus Gruppe C 1% beteiligt.

Resultate: Wirksamkeitsprofil

- Das Gesamtüberleben (OS) betrug in
- ▲ Gruppe A (Ipilimumab-Monotherapie): 10,1 Monate
 - ▲ Gruppe B (Kombination): 10 Monate
 - ▲ Gruppe C: (Impfstoff-Monotherapie): 6,4 Monate.

Die Hazard Ratios: Für Gruppe B/Gruppe A ergab sich 0,68 (p = 0,0004) und für Gruppe B/Gruppe C: 0,66 (p = 0,0026).

Das Ein-Jahres-Überleben war in den Ipilimumabgruppen fast verdoppelt, die günstigste Wirkung zeigte sich unter der Ipilimumabmonotherapie: 46% versus 25% der Patienten lebten nach 12 Monaten. Ähnlich war das Zwei-Jahres-Überleben: Zu diesem Zeitpunkt leben 24% versus 14% der Melanompatienten. Einzelne Patienten in der Gruppe A lebten noch 4½ Jahre nach Studienbeginn und sogar darüber hinaus. Eindeutig zeigte sich, dass die Zugabe des Impfstoffs das Überleben nicht verbesserte. (vgl. Tabelle).

Die Studienleiter früherer Untersuchungen mit Ipilimumab stellten darüber hinaus interessante, neuartige Tumorsponsenmuster unter dem T-Zell-Potenziator fest. Diese, so wurde auf dem Expertensymposium (4) betont, seien in weiteren Studien speziell zu evaluieren. Beispielsweise kam es in mehreren Fällen nach einer ersten Krankheitsstabilisie-

Tabelle:

Wirksamkeit gemäss klinischer Endpunkte in den drei Therapiegruppen

	Ipilimumab	Ipilimumab + GP-100-Vakzin	GP-100-Vakzin
Gesamtüberleben (OS-Rate, %)			
12 Monate	46	44	25
24 Monate	24	22	14
medianes OS, Monate	10,1	10,0	6,4
Medianes PFS*, Monate	2,9	2,8	2,8
Krankheitskontrollrate (DCR, %)	28,5	20,1	11
Beste gesamte Responderate (BORR, %)	10,9	5,7	1,5

*Ähnliche Durchschnittswerte, aber die PFS-Kurven unterscheiden sich deutlich zugunsten der Ipilimumab-Monotherapie (Hazard Ratio: 0,64 für Ipi. vs. GP 100; p = 0,00007).

zung zu einer späten partiellen Response oder sogar zur kompletten Remission. Teilweise zeigten sich auch sehr langsam einsetzende Abfolgen von Response-mustern, langer Krankheitsstabilisierung, teilweise viele weitere Entwicklungscharakteristika. Zum Teil korrelierten die speziellen immunvermittelten Nebenwirkungen mit Überlebensvorteilen (4).

Nebenwirkungsprofil

Insgesamt wurde die ambulante Behandlung, eine je 90-minütige Infusion alle drei Wochen in vier Zyklen, gut vertragen. Grad-3/4-Nebenwirkungen wurden bei 23% in Gruppe A, bei 17% in Gruppe B und bei 11% in Gruppe C beobachtet. Neuartig waren die immunvermittelten, aber meist leichten Nebenwirkungen in den Ipilimumabgruppen, die bei zwei Dritteln der Patienten auftraten (ein Drittel in Gruppe C). Behandlungsbedürftige immunvermittelte Nebenwirkungen vom Grad 3 und 4 traten bei 10 bis 15% in den Gruppen A und B (nur bei 3% in der Impfstoffgruppe) auf. Während der Studie kam es dennoch zu 14 therapiebezogenen Todesfällen (3,1%; 2,1% und 1,5% in den Gruppen A bis C).

Zu den häufigsten immunvermittelten Nebenwirkungen gehörten Dermatitis sowie Diarrhö und Kolitis (je in 30–40%), ferner Hypophysitis/Thyroiditis, Hepatitis/Pankreatitis (6–9%) und andere. Da die meisten dieser Wirkungen leicht bis mittelgradig waren, liessen sie sich medikamentös beherrschen.

Derzeitiges Fazit

Zeitgleich zur Präsentation der Studie am ASCO-Jahrestreffen wurde die Phase-III-Studie mit Ipilimumab im «NEJM» veröffentlicht (3). Einige Referenten bezeichneten die Studienresultate als das oder eines der wichtigsten Highlights der diesjährigen ASCO-Jahrestagung, da nun erstmals seit 30 Jahren eine neue Therapieoption beim fortgeschrittenen Melanom besteht. Zwei weitere internationale Studien mit Ipilimumab laufen gegenwärtig, darunter eine EORTC-Studie am Universitätsspital Zürich.

Zudem wird das Potenzial von Ipilimumab auch bei anderen soliden Tumoren, darunter beim Lungenkarzinom (NSCLC), geprüft. ▲

Bärbel Hirrlé

Interessenkonflikte: Die Studie wurde von Bristol-Myers Squibb (BMS) unterstützt, Symposium und Medienkonferenz von BMS organisiert. Die Autorin erhielt die Reisekosten erstattet, BMS hatte aber keinen Einfluss auf den Textinhalt.

Quellen:

1. O'Day, S. et al.: A phase III, randomized, double-blind, multicenter study comparing monotherapy with ipilimumab or gp100 peptide vaccine and the combination in patients with previously treated, unresectable stage III or IV melanoma. JCO 2010 ASCO Annual Meeting Proceedings, Abstract 4.
2. Hodi, F. St. et al.: Re-introduction with ipilimumab or gp100 peptide vaccine and the combination of both from a phase III randomized, double-blind, multicenter study of previously treated patients with unresectable stage III or IV melanoma. JCO 2010 ASCO Annual Meeting Proceedings, Abstract 8509.
3. Hodi, F.S., O'Day, S. et al.: Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. N Engl J Med 2010, publ.: 5. Juni. (DOI: 10.1056/NEJMoa1003466).
4. The next generation of therapy for managing melanoma patients: CTLA-4 blockade. Pressekonferenz, Bristol-Myers Squibb, sowie unabhängiges Satellitensymposium. Chicago, 5./6. Juni 2010.