

Metastasiertes Melanom / Neuentwicklungen

Neue klinische Therapiestandards in Sicht

Beim metastasierten Melanom stehen zwei neue Medikamente im klinischen Interesse, welche nach 30-jähriger frustranter Therapieforschung erstmals das Überleben verlängern können. Der Immun-(T-Zellen-)Potenziator Ipilimumab und der BRAF-Inhibitor Vemurafenib könnten bei bestimmten Patienten sogar kombiniert eingesetzt werden. Die Resultate zweier aufsehenerregender Phase-III-Studien und deren therapeutische Konsequenzen wurden während der ASCO-Jahrestagung lebhaft diskutiert. In diesem Artikel werden schwerpunktmässig die Ipilimumab-Studien besprochen.

Die klinischen Studien (1, 3) wurden während einer Plenarsitzung vor Tausenden von Zuhörern präsentiert, kommentiert und in Expertenkreisen engagiert weiterdiskutiert.

Das Immuntherapeutikum Ipilimumab stand bereits beim ASCO-Jahresmeeting 2010 in einer Zweitlinientherapie im Zentrum. Hier zeigte eine Phase-III-Studie unter randomisierten, doppelblinden, plazebokontrollierten und multizentrischen Bedingungen gegenüber einer Impfstherapie beeindruckende Resultate mit fast verdoppeltem 1-, 2- und sogar 3-Jahres-Überleben (5). Einzelne Patienten lebten noch 4,5 Jahre nach Studienbeginn und sogar darüber hinaus (vgl. auch SZO 2010; 4: 24–26). Inzwischen wurde das Medikament unter dem Namen Yervoy® von der FDA in Nordamerika zugelassen, die europäische Zulassung soll in diesem Winter folgen.

Die beiden Studien zu Ipilimumab und Vemurafenib wurden zum Zeitpunkt des Jahresmeetings 2011 bereits im «New England Journal of Medicine» (2, 4) veröffentlicht.

Ipilimumab: Angriff auf das fehlgeleitete Immunsystem bei Melanom

Bei dem vollständig humanen monoklonalen Antikörper Ipilimumab handelt es sich um ein Immuntherapeutikum, welches nicht die Tumorzellen explizit, sondern bei spezifischen immunologischen, tumorinduzierenden Eigenschaften des Melanoms angreift. Beispielsweise hemmen Melanome die Reifung Antigenpräsentierender Zellen, sodass die natürliche volle T-Zell-Aktivierung ausbleibt und damit die Tumorzellproliferation vorangetrieben wird. Daher reagieren Melanomzellen unzureichend auf die verfügbaren Chemotherapeutika.

Ipilimumab wirkt als Immunpotenziator, indem es das sogenannte zytotoxische T-Lymphozyten-assoziierte Antigen 4 (CTLA-4) blockiert, welches sich auf der Oberfläche der T-Zellen befindet und die natürliche Immunreaktion auf Tumorzellen verhindert. Die Kehrseite: Das Medikament kann das Immunsystem überstimulieren und damit immunassoziierte Nebenwirkungen hervorrufen. Meist wa-

ren diese in klinischen Studien aber leicht bis mittelgradig und waren fast immer auf Haut und Kolon bezogen.

Neue Phase-III-Studie: Firstlinetherapie mit verbessertem Gesamtüberleben

Bei ASCO-Jahresmeeting 2011 präsentierte Jedd D. Wolchok, New York, während einer Plenarsitzung die aktuellen Resultate der jüngsten randomisierten, doppelblinden Phase-III-Studie 024 mit Ipilimumab (IPI) bei nicht vorbehandelten Patienten mit nicht resektablem oder metastasiertem Melanom (1, 3): Verglichen wurde die Kombination Ipilimumab (IPI) plus das Standardchemotherapeutikum Dacarbazin (DTIC) mit der Gabe von DTIC plus Plazebo. Die Patienten im ECOG-Performance-Stadium 0 bis 1 erhielten randomisiert IPI (10 mg/kg KG) plus DTIC (850 mg/m²) oder Plazebo plus DTIC (o.g. Dosierung) in den Wochen 1, 4, 7, 10, gefolgt von DTIC (alle 3 Wochen bis Woche 22). Ausgewählte Patienten bekamen IPI oder Plazebo (alle 12 Wochen) als Erhaltungstherapie. Primärer Endpunkt war das Gesamtüberleben (OS), stratifiziert nach anfänglichem Metastasenstadium und Performance-Status.

Wichtige Resultate: Bei den 502 Patienten zeigte sich

- ▲ ein signifikant erhöhtes Gesamtüberleben (OS) in der IPI / DTIC-Therapie gegenüber der DTIC-Monotherapiegruppe mit 11,2 versus 9,1 Monaten. Dabei wurden deutlich höhere 1-, 2- und 3-Jahres-Überlebensraten in der Studiengruppe beobachtet – (47,3% vs. 36,3% nach 1 Jahr; 20,8% vs. 12,2% nach 3 Jahren) und
- ▲ eine ganz markant verlängerte mittlere Responedauer von 19,3 versus 8,1 Monaten.

Weitere Details zu den primären und sekundären Endpunkten sind in der Tabelle aufgeführt.

Die unter IPI beobachteten Nebenwirkungen waren insgesamt konsistent mit denen in früheren Studien; allerdings wurde über deutlich erhöhte Leberenzymwerte in der Studiengruppe berichtet

Stark zunehmend - bei Metastasen mit infauster Prognose

Das Melanom gehört zu den malignen Tumoren, deren Inzidenz weltweit und seit Jahrzehnten stärker als alle anderen Tumorentitäten zunimmt. Von den europäischen Ländern ist die Schweiz am stärksten betroffen!

Therapeutisch bleibt nur die Chirurgie in den Frühstadien; für fortgeschrittene Stadien konnte bis heute keine lebensverlängernde onkologische Standardbehandlung entwickelt werden. Anwendungen mit Dacarbazin (DTIC), seit den Achtzigerjahren mit Interleukin-2 und Interferon-alpha-2b sowie seit einigen Jahren mit Vakzinen haben sehr begrenzte Erfolge gezeigt. Bisher liegt das durchschnittliche Überleben beim fortgeschrittenen Melanom bei 6 bis 9 Monaten. Gerade 25% der Patienten leben noch nach einem und nur 8 bis 12% nach dem zweiten Jahr.

«Nach Jahrzehnten der Stagnation tun sich jetzt neue Dimensionen auf»

Im Rahmen einer «Meet-the-expert»-Veranstaltung gab Melanomexperte Prof. Reinhard Dummer, leitender Dermatologe am Universitätsspital Zürich, Auskunft über das Wirkungspotenzial und Nebenwirkungsspektrum von Ipilimumab, welches er selbst im Rahmen von Therapiestudien bei Melanompatienten beobachtet hat.

Schweizer Zeitschrift für Onkologie: Herr Prof. Dummer, wie beurteilen Sie die neue Therapieoption mit Ipilimumab für Patienten mit fortgeschrittenem Melanom hinsichtlich Überlebenschancen?

Prof. Reinhard Dummer: Ipilimumab ist ein Antikörper, der eine unspezifische Immunaktivierung auslöst. Sein Einsatz bei Patienten mit fortgeschrittenem Melanom hat in zwei grossen internationalen Studien eindeutig gezeigt, dass die Überlebenschancen signifikant verbessert werden kann. Damit wurden jahrelange Bemühungen zur Etablierung einer erfolgreichen Immuntherapie beim Melanom belohnt.

Das Nebenwirkungsspektrum des Immunpotenziators erscheint sehr speziell. Mit welchen Begleitwirkungen ist vor allem zu rechnen und welche sind als bedrohlich zu betrachten?

Dummer: Ipilimumab führt zu einer Aktivierung von Immunzellen. Dabei werden nicht nur gegen das Melanom gerichtete Lymphozyten aktiviert, sondern auch andere. Es ist somit gut verständlich, warum es zu autoimmunassoziierten Nebenwirkungen kommt. Diese Nebenwirkungen betreffen in verschiedenen Zeitabschnitten unterschiedliche Organe. In der Frühphase der Behandlung sehen wir vor allem Hautreaktionen, später dann Entzündungen im Magen-/Darmtrakt, insbesondere am Dickdarm, und in der Spätphase geht

es dann um endokrinologische Komplikationen wie eine Hypophysitis. Lebensbedrohlich können eigentlich alle sein. Am häufigsten wird die Situation kritisch bei einer ausgeprägten Cholitis und bei einer Hypophysitis. Besonders gefährlich ist es, wenn die Patienten von Ärzten betreut werden, die das typische Nebenwirkungsprofil von Ipilimumab nicht kennen. Deshalb empfehle ich, diese Behandlung nur in spezialisierten Zentren durchzuführen.

Welches Instrumentarium zum Nebenwirkungsmanagement hat der behandelnde Arzt (Dermatologe bzw. Onkologe) bereitzuhalten während einer Therapie mit Ipilimumab?

Dummer: Das Nebenwirkungsmanagement beinhaltet den Umgang mit lokalen und systemischen Kortikosteroiden, den Einsatz von TNF-Antagonisten, insbesondere bei der Cholitis, ferner die Abklärung und Behandlung von endokrinologischen Störungen sowie in Extremsituationen auch die intensivmedizinische Betreuung.

Ipilimumab ist in den USA mit einem sehr hohen Preis (ca. 120 000 Dollar pro Behandlungszyklus) eingeführt, und möglicherweise werden die Kosten in der Schweiz auch nicht ganz wesentlich niedriger liegen. Wie beurteilen Sie diese Situation vor dem Hintergrund steigender Inzidenz und des häufigen Nebenwirkungsmanagements?

Dummer: Die Kosten in Europa und in der Schweiz sind noch nicht endgültig definiert. Es ist sicher so, dass im onkologischen Bereich die Aufwendungen für Medikamente weiter steigen werden. Aus meiner Sicht ist es notwendig, dass die Effizienz solcher Behandlungen bezüglich Lebensqualität der Patienten auch nach der Zulassung systematisch untersucht wird. Das trifft ins-



Prof. Reinhard Dummer

besondere für das Ipilimumab zu. Wir müssen bei diesem Medikament davon ausgehen, dass nur jeder 5. bis 8. Patient wirklich von der Behandlung profitiert. Hier fehlen offensichtlich prädiktive Marker.

Wie wird sich Ihrer Meinung nach in den nächsten Jahren die Therapie bei fortgeschrittenem Melanom weiter verbessern?

Dummer: Die Therapie des fortgeschrittenen Melanoms ist im Umbruch. Neben der Immuntherapie wird auch die zielgerichtete Behandlung mit Kinase-Inhibitoren einen festen Platz in der Behandlung gewinnen. Nach Jahrzehnten der Stagnation tun sich jetzt neue Dimensionen auf, die auf die Forschungsanstrengungen der letzten 20 Jahre aufbauen. Ich freue mich ganz besonders, dass die Schweiz wesentlich zu diesen neuen Entwicklungen beigetragen hat. Dafür war ausschlaggebend, dass die wenigen Patienten mit fortgeschrittenem Melanom in den Schweizer Melanomzentren gebündelt betreut und im Rahmen von Studien behandelt werden konnten. Dieses erfolgreiche Netzwerk muss auch nach der Zulassung dieser Medikamente weiter gepflegt werden. ▲

Herzlichen Dank für das Interview!

(22% vs. 1%). Die Rate der Grad-3- bis 4-Nebenwirkungen betrug 56% unter IPI/DTIC versus 27% unter DTIC allein. Weder Darmperforationen noch Hypophy-

sitis noch therapiebedingte Todesfälle wurden beobachtet. Die Nebenwirkungen wurden entsprechend den spezifischen Guidelines behandelt, welche die

Gabe von systemischen Kortikosteroiden, Dosisminderungen respektive die Gabe anderer Immunsuppressoren einschlossen. Die häufigsten Gründe für

Resultate der Vergleichsstudie Ipilimumab plus DTIC versus DTIC allein (2)

Resultate	IPI plus DTIC (n= 259)	DTIC allein (n= 252)	Hazard Ratio (HR)
OS, Rate, %			
1-Jahres-OS	47,3	36,3	
2-Jahres-OS	28,5	17,9	
3-Jahres-OS	20,8	12,2	
OS, median, Monate	11,2	9,1	HR = 0,72; p = 0,0009
PFS, median, Monate	2,8	2,6	HR = 0,76; p = 0,006
Beste Gesamtresponserate, % (95% CI)	15,2 (11,0-20,3)	10,3 (6,9-14,8)	
Respondedauer, median, Monate, 95% CI	19,3 (12,1-26,1)	8,1 (5,2-19,8)	

Therapieabbruch waren Krankheitsprogression (46,2% vs. 77,3%), gefolgt von therapiebezogener Toxizität (36 % vs. 4%).

BRAF-Inhibitor: einsetzbar bei zirka 50% der Melanopatienten

Parallel wurde auf der ASCO-Jahrestagung 2011 eine ganz neue Phase-III-Studie mit dem bisher experimentell verfügbaren oralen BRAF-V600E-Inhibitor Vemurafenib präsentiert.

Hintergrund für diesen Therapieansatz: Bei etwa der Hälfte der Melanopatienten liegt eine BRAF-Mutation in den Tumorzellen vor, was zu der Hypothese führt, dass die Hemmung der mutierten BRAF-Kinase einen klinischen Nutzen bringt. Phase I- und II-Studien hatten hohe Responderaten mit dem Medikament von über 50% bei BRAF-mutierten Melanomen gezeigt.

BRIM3-Studie

In der sehr internationalen Phase-III-Studie BRIM3 mit 675 nicht vorbehandelten Patienten mit BRAF-Mutations-positiven Melanomen, Stadium IIIc oder IV, wurde die Therapie mit Vemurafenib gegenüber DTIC verglichen. Die Studie erfolgte im Zeitraum Januar bis Dezember 2010; eine Endanalyse war nach 196 Todesfällen und die Interimsanalyse nach 98 Fällen geplant. Primäre Endpunkte waren OS und PFS.

Resultate: Nach 6 Monaten betrug das OS 84% in der Studien- und 64% in der Kontrollgruppe. Verglichen mit DTIC war

das Sterberisiko unter Vemurafenib um 63% verringert (HR: 0,37%). In der Endanalyse zeigte sich bezüglich des PFS, dass das Krankheitsprogressionsrisiko um 74% verringert war (HR: 0,25%). Die Responderaten betragen 48% und 5%. Aufgrund der signifikanten Zwischenergebnisse empfahl das unabhängige Studienüberwachungsboard, dass die DTIC-Patienten auf Vemurafenib umsteigen. Die häufigsten Nebenwirkungen waren Diarrhö, Hautreaktionen (Rash), benigne und maligne Hautneoplasien, Alopezie, Fotosensibilität, Fatigue und Arthralgie.

Diskussionen

Im Anschluss an die Präsentationen der neuen Therapieoptionen bei metastasiertem Melanom folgten erste Statements zum möglicherweise künftigen Einsatz. Caroline Robert, Paris, Erstautorin der neuen Ipilimumab-Studie (2), betonte im Rahmen einer Medienveranstaltung, dass nun zwei Phase-III-Studien vorliegen, die *signifikante und vor allem dauerhafte Überlebensvorteile* mit dem Immunpotenziator nachgewiesen haben. Die Optionen umfassen sowohl die *Erstlinientherapie in Kombination mit DTIC* (1, 2) als auch die *Zweitlinientherapie als Monotherapie* (5). Wichtig sei, so Robert weiter, dass für die Therapie keine *BRAF-Mutationstests* erforderlich seien (wie für die Vemurafenib-Behandlung), dass also alle Patienten profitieren könnten. Hervorgehoben wurde ferner eine kleine Subgruppenanalyse mit IPI (6), welche gleiche Resultate bei BRAF-mutiertem Melanom wie bei BRAF-Wild-

typ-Melanomen unter IPI nachgewiesen hat.

Laut Alexander Eggermont, Paris, könnte – bei *BRAF-mutationspositivem Melanom* und aggressivem Krankheitsverlauf – der Erstlinieneinsatz von Vemurafenib sinnvoll sein und dann bei nachlassender Response die Therapiefortführung mit Ipilimumab, welches den Daten zufolge dauerhafter, aber verzögert wirkt. Daher ist diese sequenzielle Therapie bei diesem Patientenklientel in klinischen Studien zu prüfen.

Wie Referenten und Studienkommentatoren herausstellten, sind sehr viele Fragen zu diesen innovativen Therapien offen: Hierzu gehören nicht nur solche zum Patientenklientel, welche Subgruppenanalysen (u.a. Alter, Geschlecht, Krankheitsstadium u.v.m.) erfordern, sondern auch Fragen zu bisherigen und neuen Evaluationskriterien der Studien. Weiterhin sind die Dosisfindung für Monotherapien und das Management der spezifischen Nebenwirkungen in künftigen Untersuchungen anzugehen. ▲

Bärbel Hirrle

Quellen:

1. Wolchok, JD et al.: Phase III randomized study of ipilimumab (IPI) plus dacarbazine (DTIC) vs DTIC alone as first line treatment in patients with unresectable stage III or IV melanoma. ASCO 2011 Annual Proceedings # LBA5.
2. Robert, C et al.: Ipilimumab plus dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma. NEJM 2011; 364: 2517–2526 (Online-Publikation am 5. Juni 2011).
3. Chapman, PB.: Phase III randomized, open-label, multicenter trial (BRIM3) comparing BRAF inhibitor vemurafenib with dacarbazine (DTIC) in patients with V600E-BRAF-mutated melanoma. ASCO 2011 Annual Proceedings # LBA4.
4. Chapman, PB et al.: Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF-V600E-Mutation. NEJM 2011; 364: 2507–2516 (Online-Publikation am 5. Juni 2011).
5. Hodi, F. et al.: Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. NEJM 2010; 363: 711–723.
6. Jackson, J. et al.: Assessment of association between BRAF mutation status in melanoma tumors and response to ipilimumab. ASCO 2011 Annual Proceedings # 2587.

Interessenskonflikte: Die Studie zu IPI wurde von Bristol-Myers Squibb, die Studie zu Vemurafenib von Roche mitfinanziert. Die Medienkonferenz und Meet-the-Expert-Veranstaltung wurden von Bristol-Myers Squibb (BMS) organisiert. Die Autorin erhielt eine Reisekostenbeteiligung, die Firmen hatten aber keinen Einfluss auf den Textinhalt.