

26. September 2014

---

## Der immunonkologische Ansatz - mit Ipilimumab von der Innovation zu einem Standard in der Melanom-Therapie

*ADO: 11. - 13. September 2014, Frankfurt am Main*

Die Immunonkologie ist ein Treiber des Paradigmenwechsels in der Onkologie, sagte Prof. Dirk Schadendorf, Essen. Ein erster Durchbruch war die Anwendung von Antikörpern gegen sog. Checkpoint-Moleküle wie Ipilimumab gegen CTLA-4.

Die Rolle von Immun-Escape-Mechanismen bei der Entstehung von Krebs wird schon seit vielen Jahren diskutiert. Die Hypothese für eine Immunsurveillance wird durch mehrere Beobachtungen gestützt berichtete Prof. Andreas Mackensen, Erlangen. So korreliert der Nachweis von Immunzell-Infiltraten im Primärtumor mit einer guten Prognose, es gibt Langzeitremissionen nach unspezifischer Immuntherapie, Spontanremissionen von malignen Tumoren, und immunsupprimierte Patienten haben ein erhöhtes Risiko für Malignome.

Bei der Regulierung des Immunsystems spielen Checkpoints wie CTLA-4 und PD-1 eine Schlüsselrolle. CTLA-4 wird auf der Oberfläche von T-Zellen exprimiert und reguliert die Amplitude der frühen Aktivierung von naiven und Memory-T-Zellen. Der ebenfalls auf T-Zellen exprimierte Rezeptor PD-1 begrenzt die T-Zell-Aktivierung in der Peripherie während einer Entzündungsreaktion. Der CTLA-4-Antikörper Ipilimumab (Yervoy®) war das erste zugelassene Immunonkologikum für Patienten mit metastasiertem oder nicht resezierbarem Melanom und ist inzwischen in der klinischen Routine etabliert. Das Besondere an den Ergebnissen mit Ipilimumab in der zulassungsrelevanten Studie war der Gewinn an Überlebenszeit, sagte Schadendorf. Nach einem Jahr lebten noch 46% und nach 2 Jahren 24% der Patienten im Ipilimumab-Arm im Vergleich zu 25% und 14% im Kontroll-Arm. Eine weitere Besonderheit ist der hohe Anteil an Langzeitüberlebenden. In der gepoolten Gesamtüberlebens-Analyse von 4.846 Patienten im "expanded access program" betrug die 3-Jahres-Gesamtüberlebensrate 21% (1) und es war eine Stabilisierung über deutlich 5 Jahre zu sehen. "Patienten, die initial von Ipilimumab profitieren, sprechen auch längerfristig an", bemerkte Schadendorf.

Die neuesten Daten (2) zeigen eine beeindruckende Zahl an lang anhaltenden Tumorstabilisierungen bei Ipilimumab-naiven Patienten mit fortgeschrittenem Melanom, die mit Nivolumab in einer Phase-I-Studie behandelt wurden (3), sagte Schadendorf. Zwischen 2008 und 2012 begannen 107 Patienten mit der Nivolumab-Therapie, ein Viertel von ihnen hatte bereits mehr als 3 Vortherapien erhalten. 32% zeigten ein objektives Ansprechen (34/107) mit einer medianen Ansprechdauer von 22,9 Monaten. Als bemerkenswert bezeichnete Schadendorf die lang-anhaltenden Remissionen bei den Respondern. Zum Zeitpunkt der Analyse waren noch 56% (19/34) in Remission und 52% (11/21) der Patienten, die die Therapie aus anderen Gründen als eine Progression beendeten, blieben 24-56 Wochen in Remission. Die 1-, 2- und 3-Jahresüberlebensraten lagen bei 63%, 50% und 41%. Nach 3 Jahren stabilisierte sich die Überlebensrate auf diesem Niveau. Nebenwirkungen von Grad 3/4 sind sehr selten

(gastrointestinal 2%, Endokrinopathie 2%), es wurden keine Grad 3/4 Hautreaktionen beobachtet.

Eine Aufgabe für die Zukunft ist die Suche nach prädiktiven Biomarkern. Mögliche Kandidaten sind Myeloid-derived Suppressor Cells und TIL's (tumor infiltrating lymphocytes), die mit einem besseren Überleben unter Ipilimumabtherapie korrelieren, berichtete PD Dr. Peter Mohr, Buxtehude. Zu prognostischen Faktoren, die mit einem signifikant längeren Überleben assoziiert sind zählen: keine Hirnmetastasen vs. Hirnmetastasen, LDH < 2 ULN vs.  $\geq 2$  ULN, die Applikation von 4 Dosen Ipilimumab vs. weniger als 4 Dosen, ALC Woche 4  $\geq 1000/\mu\text{l}$  vs. < 1000/ $\mu\text{l}$ .

Interessante Ergebnisse sind künftig mit kombinierten Therapieansätzen zu erwarten. Es gibt erste Ansätze zur Kombination von Ipilimumab mit Nivolumab (4). Auch die Strahlentherapie hat einen immunologischen Effekt, und bei 70 Patienten mit Hirnmetastasen (5) war die zusätzliche Behandlung mit Ipilimumab zur Radiotherapie mit einem verbesserten Überleben assoziiert.

as

**BMS-Satellitensymposium "Der immunonkologische Ansatz - mit Ipilimumab von der Innovation zu einem Standard in der Melanom-Therapie", Frankfurt am Main, 12.09.2014**

**Literaturhinweise:**

- (1) Hodi S. ESMO 2013.
- (2) Hodi S et al. ASCO 2014.
- (3) Hodi S et al. JCO 2014; 32:5s (suppl; abstr 9002).
- (4) Sznol M. ASCO 2014.
- (5) Silk AW et al. Cancer medicine 2013; 2:899-906.