

Palliatief		
- respons > 20%	12%	-
- tijd tot progressie > 6 weken	3,7 vs 2,2 mnd (HR: 0,87; 95% CI: 0,71-1,05)	±
- overleving > 6 weken	13,1 vs 10,6 mnd (HR: 0,81; 95% CI: 0,66-0,99)	+
- overleving op 1 jaar	53,9% vs 43,7%	+
Bijwerkingen		
- lethaal < 5%	4%	+
- acuut, ernstig < 25%	25%	±
- chronisch beperkend	onbekend	?
Kwaliteit van leven		
- QoL-analyse	nog niet bekend	?
- impact klinisch > 5 dagen	-	+
Level of evidence	1 fase-III-studie	+
Kosten	2.400 euro per 3 weken	

Tabel 1. Paskwil-criteria afgezet tegenover resultaten EMBRACE-studie.

Ipilimumab als tweedelijns behandeling van het gemetastaseerd melanoom

Patiënten met een gemetastaseerd melanoom hebben een slechte prognose, met een mediane overleving van 8 tot 18 maanden en een 2-jaarsoverleving van 10 tot 20 procent. Behandeling met dacarbazine geeft een responsepercentage van circa 10 procent, met een mediane overleving van circa 6 tot 8 maanden. Hoge doses interleukine-2 geeft in geselecteerde patiënten een responsepercentage van circa 15 procent, met in zeldzame gevallen (circa 6 procent) een langdurige complete remissie. Recentelijk is ipilimumab geregistreerd voor de tweedelijns behandeling van het gemetastaseerd melanoom.

Blokkade CTLA-4

Bij signaalfase 1 van T-celactivering wordt een (tumor) antigeen in het MHC-complex van de antigeenpresenterende cel (APC) herkend door de T-celreceptor. Hierna treedt in signaalfase 2 verdere activering van de T-cel op door middel van binding van CD28 aan CD80/CD86 op de APC. In deze tweede fase komt *cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4* (CTLA-4) (CD 152) tot expressie op de geactiveerde T-cel,

dat een competitieve binding aangaat met CD80/CD86. Hierdoor wordt de T-celrespons gemitigeerd. CTLA-4 is derhalve te beschouwen als een immunologisch 'check-point' dat voor downregulatie van de T-celactivering zorgt. Ipilimumab is een humaan monoklonaal antilichaam (IgG1) dat CTLA-4 blokkeert en zodoende de antitumorrespons versterkt.

Studieresultaten ipilimumab

In fase-II-studies toonde ipilimumab activiteit bij patiënten met gemetastaseerd melanoom [1]. Daarnaast waren er aanwijzingen dat ipilimumab de werking van kankervaccins zou kunnen versterken [2]. Eén van deze vaccins betreft het HLA-A*0201-gerestricteerde peptideglycoproteïne-100 (gp100). Monotherapie met gp100 geeft op zichzelf geen antitumoractiviteit [3]. De gedachte bij de te bespreken fase-III-studie was dat de combinatie van gp100-vaccinatie met ipilimumab wel werkzaam zou kunnen zijn. Gezien bovenstaande werd een behandeling met gp100 als actieve controle gebruikt.

Hodi et al [4] verrichtten een internationale fase-III-studie (multicentrum, dubbelblind en gerandomiseerd), met ook Nederlandse inbreng van patiënten, met HLA-A*0201-positief, niet-operabel stadium III of IV melanoom en een eerdere systemische behandeling. Patiënten werden in een ratio van 3:1:1 gerandomiseerd voor behandeling met:

1. ipilimumab, 3 mg/kg i.v. plus gp100-peptidevaccin s.c.;
2. ipilimumab plus placebovaccin;
3. gp100 plus placebo-infuus.

De behandeling bestond uit 4 kuren die elke 3 weken werden gegeven. Bij progressie in de inductiefase mochten de patiënten doorgaan met de 4 behandelingen. Patiënten die progressie hadden na een aanvankelijke respons op de behandeling of stabiele ziekte gedurende minimaal 3 maanden na afloop van de behandeling kwamen in aanmerking voor re-inductie met het oorspronkelijke behandelingschema. De gp100-peptidevaccininjecties (s.c.) werden direct na een 90 minuten durend i.v. infuus met ipilimumab of placebo toegediend. Het aanvankelijke primaire eindpunt van de studie was overall respons. Gezien de resultaten van andere op dat moment lopende studies met ipilimumab werd het primaire eindpunt veranderd naar overall survival (OS). Hierbij werd ipilimumab plus gp100 vergeleken met gp100 alleen. Secundaire eindpunten waren vergelijking van OS tussen de beide ipilimumab-armen, overall respons, responsduur en progressievrije overleving. Subgroepanalyses werden verricht op 5 van tevoren vastgestelde groepen: stadium metastasen (M0, M1a, M1b en M1c), wel of geen eerdere interleukine-2-therapie, normaal versus verhoogd LDH, leeftijd (< 65 dan wel \geq 65 jaar) en geslacht. Tumorevaluatie vond plaats, indien er geen sprake was van vroege klinische progressie en minimaal SD of beter, op week 12 en vervolgens op week 16 en 24 en daarna elke 3 maanden.

Na aanpassing van het primaire eindpunt naar OS werd uitgegaan van een toename in mediane overleving van 8,6 naar 10,8 maanden (HR: 0,796) tussen de groepen ipilimumab alleen en gp100 alleen. Een posthoc-poweranalyse liet zien dat bij 219 events op een totaal van 273 gerandomiseerde patiënten de vergelijking 80 procent power had om een verschil aan te tonen. In totaal werden 676 patiënten in de studie geïncludeerd: 403 ipilimumab plus gp100 (ipi-gp100), 137 ipilimumab-monotherapie (ipi) en 136 gp100-monotherapie (gp100). Er waren in totaal 82 patiënten met metastasen in het centraal zenuwstelsel (CZS). Analyse vond plaats op basis van *intention to treat*. In totaal ontving 60 procent van de patiënten in de ipi-gp100-groep, 64,2 procent van de patiënten in de ipi-groep en 57,4 procent van de patiënten in de gp100-groep alle 4 geplande behandelingen. De voornaamste reden om de behandeling eerder te staken was ziekteprogressie. Er waren geen relevante verschillen in de patiëntenkenmerken tussen de 3 groepen. Opvallend was dat het merendeel van de patiënten stadium M1b (18 procent) of M1c (71 procent) hadden. 37 procent had een verhoogd LDH. 23 procent was eerder behandeld met interleukine-2.

De mediane overleving bedroeg 10,0 maanden (95% CI: 8,5-11,5) in de ipi-gp100 groep en 6,4 maanden in de gp100-groep (95% CI: 5,5-8,7) (HR: 0,68; $p < 0,001$). De mediane overleving in de ipi-groep bedroeg 10,1 maanden (95% CI: 8,0-13,8) (HR 0,66 in vergelijking tot de gp100-groep). Er was geen verschil in OS tussen beide ipilimumab-groepen. De 1-jaarsoverleving bedroeg 43,6 procent in de ipi-gp100-groep, 45,6 procent in de ipi-groep en 25,3 procent in de gp100-groep. De 2-jaarsoverleving bedroeg respectievelijk 21,6 procent, 23,5 procent en 13,7 procent. Het effect van ipilimumab was onafhankelijk van leeftijd, geslacht, LDH-niveau, stadium of gebruik van interleukine-2 vooraf. Het percentage patiënten dat progressievrij was na 12 weken was gelijk in de 3 groepen en bedroeg achtereenvolgens 49,1 procent, 57,7 procent en 48,5 procent. De mediane progressievrije overleving was met 2,8 maanden gelijk in de 3 groepen. Er was slechts een beperkt aantal patiënten met een objectieve respons (5,7 procent in de ipi-gp100-groep, 10,9 procent in de ipi-groep en 1,5 procent in de gp100-groep). Opvallend was dat bij patiënten met een respons deze langdurig aanhield bij 9 van de 15 patiënten in de ipi-groep (60 procent) en bij 4 van de 23 patiënten in de ipi-gp100-groep (17,4 procent). Dit is overigens in totaal ongeveer 3 procent van alle met ipilimumab behandelde patiënten. Het aantal patiënten dat, na een eerdere respons of stabiele ziekte, na hernieuwde progressie re-inductie kreeg met ipilimumab, was klein (31 van de 540 patiënten; 5,7 procent). Opvallend hierbij was dat het merendeel van deze patiënten wederom een respons of stabiele ziekte had (21 van de 31 patiënten; 68 procent).

De belangrijkste bijwerkingen waren immuungerelateerd en traden op bij circa 60 procent van de patiënten behandeld met ipilimumab en in 32 procent in de groep behandeld met gp100. Graad 3-4 immuungerelateerde toxiciteit trad op bij 10 tot 15 procent van de patiënten in de beide ipilimumabgroepen en bij 3 procent in de gp100-groep. De mediane tijd tot herstel van toxiciteit graad 2-4 was 6,3 weken (95% CI: 4,3-8,4) in de ipi-gp100 groep, 4,9 weken (95% CI: 3,1-6,4) in de ipi-groep en 3,1 weken (95% CI: 1,1-not reached) in de gp100-groep. Na toediening van corticosteroiden trad er een sneller herstel op (2,0 in plaats van 6,3 weken). De meest voorkomende bijwerkingen waren, naast dermatologische reacties, gastro-intestinale symptomen zoals diarree en colitis (circa 30 procent *all grades*). Er overleden 14 patiënten gerelateerd aan de behandeling (2,1 procent), waarvan 7 geassocieerd met immuungerelateerde toxiciteit.

Bespreking ipilimumab

Deze fase-III-studie laat zien dat ipilimumab, alleen of in combinatie met gp100, een statistisch significante en klinisch relevante verlenging van de overleving geeft van 3,6 maanden. Het betrof hierbij patiënten met een HLA-A*0201-positief stadium III of IV melanoom en een eerdere systemische behandeling. Meer dan 70 procent had stadium M1c (aanwezigheid viscerale metastasen) en circa 38 procent een verhoogd LDH – beide geassocieerd met een zeer slechte prognose. De patiënten

waren allen nog in een heel goede conditie (ECOG-score 0 of 1). De gevonden resultaten bevestigen de resultaten van een eerdere fase-II-studie, waarbij ook relatief hoge 1- en 2-jaars-overlevingspercentages werden gezien van 39 en 24 procent [1]. In de huidige studie waren de 1- en 2-jaarsoverleving in de met ipilimumab behandelde groepen gemiddeld ongeveer 45 en 23 procent. Hoewel slechts 6 tot 10 procent van de met ipilimumab behandelde patiënten een respons toonde, was het opvallend dat deze in met name de groep patiënten behandeld met ipilimumab alleen bij een deel van deze patiënten meer dan 2 jaar aanhield. Voorspellende factoren voor deze gunstige groep werden niet gevonden. CTLA-4-blokade is onafhankelijk van de HLA-status gezien het feit dat eerdere klinische studies geen verschil lieten zien in de respons tussen HLA-A*0201-positieve en -negatieve patiënten [5].

Discussiepunt blijft het gebruik van gp100-vaccinatie als controlegroep en in combinatie met ipilimumab. Voor zover te beoordelen gaf toevoeging van gp100 aan ipilimumab een geringe, niet-significante afname van de mediane overleving en 1- en 2-jaarsoverleving in vergelijking met ipilimumab alleen. Gezien bovenstaande kan ipilimumabmonotherapie daarom worden beschouwd als nieuwe standaard voor tweedelijns behandeling van patiënten met een stadium III of IV melanoom. Niet onbelangrijk is de soms ernstige (10 tot 15 procent) immuungerelateerde toxiciteit. Naast met name diarree, colitis en dermatitis worden ook zeldzamere bijwerkingen gezien, zoals hypofysitis, die moeten worden herkend en zo mogelijk behandeld. Om die reden lijkt het verstandig

om op dit moment ipilimumab alleen te geven in die centra die voldoende patiënten hebben om voldoende ervaring op te bouwen om met deze bijwerkingen te kunnen omgaan.

Conclusie

Bij fitte patiënten met een gemetastaseerd melanoom die progressief zijn na eerdere systemische behandeling heeft tweedelijns behandeling met ipilimumabmonotherapie een aangetoonde mediane overlevingswinst van 3,6 maanden. Er is een kleine groep patiënten (circa 10 procent) met langdurig voordeel. Men dient zich te realiseren dat de behandeling met ipilimumab gepaard kan gaan met ernstige immuungerelateerde toxiciteit. Derhalve is het verstandig om ipilimumab alleen te geven in die centra die voldoende patiënten hebben om voldoende ervaring op te bouwen om met deze bijwerkingen te kunnen omgaan.

Kosten

De kosten voor 4 behandelingen bedragen 85.000 euro. Ongeveer 60 procent van alle patiënten krijgt 4 behandelingen; ook bij tussentijdse progressie, omdat er soms nog laat een respons kan optreden.

Status

Ipilimumab is nog niet beoordeeld door de Commissie Farmaceutische Hulp (CFH) van het College voor Zorgverzekeringen (CVZ) en heeft derhalve nog geen plaats op de lijst dure geneesmiddelen.

Palliatief		
- respons > 20%	5,7-10,9% vs 1,5%	-
- responsduur > 6 weken	indien respons: vaak langdurig	+
- tijd tot progressie > 6 weken	2,76 vs 2,76 maanden	-
- overleving > 6 weken	10,1 vs 6,4 mnd (HR: 0,66; 95% CI: 0,55-0,85; p < 0,001)	+
- overleving op 1 jaar	± 44,6% vs 25,3%	+
- overleving op 2 jaar	± 22,6% vs 13,7%	+
Bijwerkingen		
- lethaal < 5%	2,1%	+
- acuut, ernstig < 25%	10-15%	+
- chronisch beperkend	onbekend	?
Kwaliteit van leven		
- QoL-analyse	niet verricht	-
- impact klinisch > 5 dagen	-	+
Level of evidence	1 fase-III-studie	+
Kosten	± 85.000 euro voor 4 behandelingen	

Tabel 1. Paskwil-criteria afgezet tegenover studieresultaten ipilimumab ± gp100 versus gp100-controle.

Referenties ipilimumab

1. Wolchok JD, Neyens B, Linette G, et al. Ipilimumab monotherapy in patients with pretreated advanced melanoma: a randomized, double blind, multicentre, phase 2, dose ranging study. *Lancet Oncol* 2010;11(2):155-64.
2. Agarwala SS. Novel immunotherapies as potential therapeutic partners for traditional or targeted agents: cytotoxic T-lymphocyte antigen-4 blockade in advanced melanoma. *Melanoma Res* 2010;20(1):1-10.
3. Rosenberg SA, Yang JC, Restifo NP. Cancer immunotherapy: moving beyond current vaccines. *Nat Med* 2004;10(9):909-15.
4. Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med* 2010;363(8):711-23.
5. Downey SG, Klapper JA, Smith FO, et al. Prognostic factors related to clinical response in patients with metastatic melanoma treated by CTL-associated antigen-4 blockade. *Clin Cancer Res* 2007;13(22 pt 1):6681-8.