

Immunchekpointantistoffer øger overlevelsen for patienter med metastatisk melanom

Louise Elkjær Fløe¹, Inge Marie Svane², Lars Bastholt³ & Henrik Schmidt¹

STATUSARTIKEL

1) Onkologisk Afdeling, Aarhus Universitetshospital
2) Center for Cancer Immunoterapi, Herlev Hospital
3) Onkologisk Afdeling, Odense Universitetshospital

Ugeskr Læger
2016;178:V01160070

Incidensen af modernærkekræft har været stigende igennem de seneste 50 år, og det er i øjeblikket en af de hurtigstvoksende cancerformer i verden. Årligt er der ca. 2.200 nye tilfælde af modernærkekræft i Danmark, og selvom sygdommen fortrinsvis ses hos personer i aldersgruppen 40-70 år, rammes også helt unge. Generelt er femårsoverlevelsen ved modernærkekræft ca. 84% for mænd og 91% for kvinder [1], men ved metastatisk sygdom falder overlevelsen drastisk, og medianoverlevelsen er her ca. seks måneder [2].

Siden 1994 har man i Danmark anvendt immunstimulerende behandling med cytokinerne interleukin-2 og interferon i en række kliniske studier, men senest også som standardbehandling. Behandlingen giver langtidsoverlevelse for 6-8% af patienterne [3]. Det er en behandling med mange bivirkninger, hvilket begrænser, hvem den kan tilbydes til. De seneste år har nye typer immunterapi vundet frem, og behandlinger med antistoffer, der er rettet mod de inhibitoriske receptorer cytotoksisk T-lymfocyt-antigen 4 (CTLA-4) og *programmed cell death protein 1* (PD-1) på T-celler har revolutioneret behandlingen af metastatisk melanom.

Ved immunterapi stimuleres immunsystemets egne celler til at angribe kræftcellerne modsat ved traditionel kemoterapi, hvor kræftcellerne typisk påvirkes direkte.

CYTOTOKSISK T-LYMFOCYT-ANTIGEN 4-ANTISTOF

CTLA-4 er en inhibitorisk receptor på T-lymfocytterne, der nedregulerer aktiverede T-celler. Herved forhindres T-cellen i at angribe kræftcellerne. Ipilimumab er et humant, rekombinant, monoklonalt antistof, der binder sig til og blokerer CTLA-4-receptoren på aktiverede

T-lymfocytter, hvorved disse forbliver aktive. Det var den første systemiske behandlingsstrategi, som viste en forbedring af overlevelsen i et fase III-forsøg med patienter med metastatisk melanom. Behandlingen blev godkendt af Food and Drug Administration i marts 2011 og siden af European Medicines Agency på baggrund af to fase III-forsøg [3, 4].

I det første fase III-forsøg fra 2010 [3] blev 676 patienter med ikkeresektabelt stadie III-/IV-melanom randomiseret til behandling med ipilimumab (3 mg/kg), ipilimumab og glykoprotein (gp100)-vaccine eller gp100-vaccine alene som andenlinjebehandling. Der blev observeret en medianoverlevelse på 10,1 måneder ved ipilimumabbehandling, hvilket var signifikant bedre end ved behandling med vaccinen (*hazard ratio*: 0,68; $p < 0,001$), hvor overlevelsen kun var 6,4 måneder. I et andet studie [4] blev 502 patienter randomiseret til behandling med ipilimumab og dacarbazin (et alkylrende, celledræbende stof) eller dacarbazin og placebo som førstelinjebehandling. Også her blev der fundet en signifikant bedre medianoverlevelse på 11,2 måneder ved behandling med dacarbazin og ipilimumab end ved behandling med dacarbazin og placebo, hvor overlevelsen kun var 9,2 måneder ($p < 0,001$).

I en ny metaanalyse [5], hvor der var inkluderet 1.861 patienter fra 12 forskellige studier, fandt man en medianoverlevelse på 11,4 måneder (95% konfidensinterval: 10,7-12,1 måneder) hos patienter, der var behandlet med ipilimumab. På overlevelseskurverne ses et plateau efter tre år, hvor 20-26% af patienterne fortsat var i live. P.t. er opfølgningstiden ca. ti år, hvor plateauet har holdt sig temmelig stabilt med den samme overlevelse. Det har fået forskere til at diskutere, om der kan være tale om et kurativt potentiale for metastatisk melanom, men det vil kræve flere studier at bekræfte dette. Plateauet har vist sig at være uafhængigt af tidligere behandling eller dosis af ipilimumab.

De observerede bivirkninger ved behandling med ipilimumab er hovedsageligt immunmedierede og grad III-IV-bivirkninger, der er observeret hos ca. 15% af patienterne, afhængigt af dosis. Bivirkningerne er velbeskrevne, og oftest er der tale om dermatitis, colitis, hepatitis og hypofysitis.

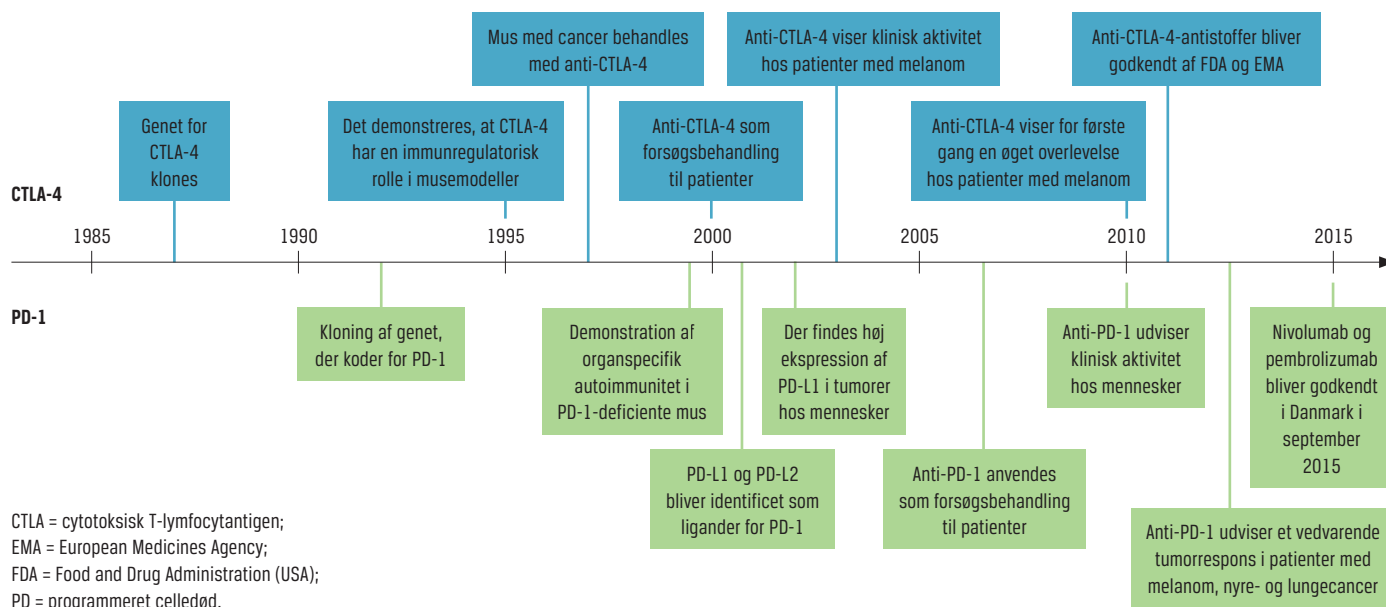
Bivirkningerne behandles ud fra algoritmer med immunsuppressiv behandling af kortere eller længere va-

HOVEDBUDSKABER

- ▶ Immunterapien har revolutioneret behandlingen af metastatisk melanom.
- ▶ Anti-cytotoksisk T-lymfocyt-antigen (CTLA-4) og anti- *programmed cell death protein* (PD-1)-antistofbehandling har øget overlevelsen i sammenligning med tidligere tilgængelige behandlinger.
- ▶ Nivolumab og pembrolizumab blev i september 2015 godkendt til behandling af maligne melanom.
- ▶ Kombinationsbehandling med antistoffer rettet mod CTLA-4- og PD-1-receptorerne har vist overraskende gode resultater og kan være fremtidens behandling.


FIGUR 1

Udviklingen af immunterapi.



righed. Desuden er grundig information til patienterne forud for behandlingen meget vigtig for at sikre, at man kan iværksætte den tidligt [6]. Selv minimale symptomer som bl.a. let diarré og hoste kan være tegn på immunrelaterede bivirkninger, der kræver en hurtig og specialiseret behandling. Ipilimumab blev godkendt som førstelinjebehandling til metastatisk melanom i 2013 [7].

ADJVERENDE BEHANDLING AF MALIGNT MELANOM

Der er for nylig gennemført et adjuverende fase III-studie [8] med ipilimumab efter komplet resektion af stadie III-melanom. Adjuverende behandling er enhver form for terapi, der gives efter den primære behandling for melanom. Formålet er at mindske risikoen for, at kræften vil vende tilbage, og forlænge overlevelsen hos patienterne. Hos denne gruppe patienter er risikoen for recidiv høj (37-89% inden for de første fem år), og patienterne blev randomiseret til at få ipilimumab (10 mg/kg) eller placebo. De første resultater viser en signifikant forbedret recidivfri overlevelse efter tre år på 46,5% ved ipilimumabbehandling mod 34,8% ved placebo ($p < 0,0013$). Den adjuverende behandling med ipilimumab var forbundet med velkendte, men svære bivirkninger, og der blev observeret fem behandlingsrelaterede dødsfald (1,1%).

PROGRAMMED CELL DEATH PROTEIN 1-ANTISTOF

PD-1 er en anden inhibitorisk T-celleceptor, som ved binding til liganderne PD-L1 og PD-L2 inhiberer aktiveringen af T-cellerne. Dette forekommer normalt i orga-

nismen i forbindelse med et inflammatorisk respons mod infektion eller for at begrænse autoimmunitet. Genet, der koder for PD-L1, er påvist at blive opreguleret i mange kræfttyper, hvorved det udtrykkes i tumormikromiljøet, herunder på kræftceller og tumorinfiltrerende makrofager. Kræftcellerne kan på denne måde »slukke« for T-cellerne.

Anti-PD-1-antistof er et nyere rekombinant monoklonalt antistof, hvis udvikling har været sammenlignelig med udviklingen af ipilimumab med ca. fem års forskydning (Figur 1). To stoffer er p.t. under udvikling: Det ene er nivolumab, der i et tidligt fase I-forsøg [9] viste en markant antitumoreffekt ved bl.a. metastatisk melanom. Samtidig viste nivolumab sig at give færre alvorlige bivirkninger end ipilimumab. I det første publicerede fase III-forsøg [10], hvor også danske patienter deltog, viste nivolumab sig at være mere effektivt end kemoterapi med en etårsoverlevelse på 72,9% sammenlignet med 42,1% i kemoterapigruppen (*hazard ratio*: 0,42; $p < 0,001$).

Det andet antistof er pembrolizumab, der i et fase I/II-forsøg [11] viste en objektiv responsrate på 38% på tværs af alle dosisniveauer, dog højest for 10 mg/kg kropsvægt givet hver anden uge (52%). I et nyt fase III-studie [12] har man sammenlignet pembrolizumab med ipilimumab hos patienter med metastatisk melanom. Etårsoverlevelsen hos patienter, der fik pembrolizumab (10 mg/kg) hver anden uge, var 74,1% mod 58,2% hos de patienter, der fik ipilimumab (3 mg/kg). Der var en signifikant bedre overlevelse ved pembrolizumabbehandling end ved ipilimumabbehandling

Kutant melanom.
(Foto: Pia Sjøgren).



(hazard ratio: 0,63; $p = 0,0005$), og også responsraten var signifikant bedre ($p < 0,001$). Både nivolumab og pembrolizumab blev i september 2015 godkendt til behandling af malignt melanom i Danmark.

Behandling med PD-1-antistof medfører generelt færre bivirkninger end behandling med ipilimumab. Immunrelaterede grad III-IV-bivirkninger er observeret hos ca. 5% af patienterne i nivolumab- eller pembrolizumabbehandling. Det er de samme typer bivirkninger, man ser ved alle tre typer immunterapi, men hyppigheden og sværhedsgraden varierer.

KOMBINATIONSBEHANDLING

Prækliniske modeller har vist en større antitumoreffekt ved kombinationsbehandling med PD-1- og CTLA-4-antistof end med monoterapi. Antistofferne virker ved hjælp af to forskellige mekanismer, hvorfor en synergistisk effekt ved kombinationsbehandling teoretisk set er mulig. Det første fase I-studie fra 2013 [13] viste, at kombinationsbehandlingen var mere effektiv end monoterapi. Responset var også mere markant og satte hurtigere ind end tidligere observeret, idet man så en reduktion på over 80% af sygdomsbyrden inden for 12 uger hos flere patienter. Som ventet blev der observeret flere immunrelaterede grad III-IV-bivirkninger ved kombinationsbehandling (43%) end ved monoterapi (12%). Dosislimerende toksicitet blev nået ved en dosis på 3 mg/kg ipilimumab og 3 mg/kg nivolumab.

Resultaterne blev understøttet af efterfølgende studier, bl.a. et fase II-studie [14], hvor man fandt en signifikant højere objektiv responsrate (61%) i kombinationsgruppen, der blev behandlet med ipilimumab (3 mg/kg) og nivolumab (1-3 mg/kg), end i gruppen, der fik ipilimumab og placebo ($p < 0,001$). Alle de inkluderede i studiet havde ubehandlet metastatisk melanom, og der var ingen forskel på, om tumorerne var med eller uden *BRAF*-mutation.

I et dobbeltblindet fase III-studie [15] sammenlignede man kombinationsbehandling med nivolumab (1-3 mg/kg) og ipilimumab (3 mg/kg) med behandling med ipilimumab alene og nivolumab alene hos patienter

med stadie III-IV-metastatisk melanom. Her fandt man en signifikant bedre progressionsfri overlevelse på 11,5 måneder i kombinationsgruppen mod bare 2,9 måneder i ipilimumabgruppen og 6,9 måneder i nivolumabgruppen ($p < 0,001$). Studiet viste igen en højere toksicitet ved kombinationsbehandling, idet grad III-IV-behandlingsrelaterede bivirkninger forekom hos 55% i kombinationsgruppen og kun hos 27,3% og 16,3% i hhv. ipilimumab- og nivolumabgruppen. På trods af en relativt høj toksicitet indikerer studierne, at kombinationsbehandling kan være vejen frem for behandling af metastatisk melanom.

BIOMARKØRER

Påvisning af en biomarkør, hvormed man kan identificere, hvilken inhibitorisk receptorsignalvej eller hvilken inhibitoriske receptorsignalveje der er dominerende i tumorer hos den enkelte patient, vil have afgørende indflydelse på den videre udvikling af immuncheckpointantistoffer. Den rigtige biomarkør vil give behandleren mulighed for at give en mere målrettet og individuel behandling, hvilket i bedste fald vil øge chancen for effekt og evt. reducere antallet af behandlinger eller den toksicitet, som patienterne udsættes for.

P.t. er den eneste biomarkør, der anvendes klinisk ved ipilimumabbehandling, laktatdehydrogenase (LDH). Et studie fra 2014 [16] viste, at LDH er en prognostisk faktor for overlevelsen ved ipilimumabbehandling hos patienter med melanom. Samtidig er LDH også en mulig prædiktiv faktor, idet chancen for effekt af ipilimumabbehandling er reduceret hos patienter med et LDH-niveau, der er højere end to gange den øvre normalgrænse før behandlingsstart.

Resultaterne af tidligere studier [9, 10] har indikeret, at PD-L1-ekspression på en tumor kunne være en biomarkør for anti-PD-1-behandling. Dette bekræftes i et studie [15], hvor den progressionsfrie medianoverlevelse var 14 måneder i den PD-1-positive gruppe, der fik nivolumab- eller kombineret nivolumab- og ipilimumabbehandling, og 3,9 måneder i ipilimumabgruppen. I den PD-1-negative gruppe var overlevelsen signifikant lavere, nemlig 11,2 måneder i kombinationsgruppen og hhv. 5,3 og 2,8 måneder i monoterapi-grupperne med nivolumab og ipilimumab. Generelt var den progressionsfrie overlevelse højere hos patienter med PD-1-positive tumorer end hos patienter med PD-1-negative tumorer, og det samme gælder for den objektive responsrate. Resultaterne af studiet indikerer, at PD-1-positive patienter måske kun burde blive behandlet med nivolumab i stedet for at få kombinationsbehandling. Derved kan denne gruppe undgå den ekstra toksicitet, der ses ved kombinationsbehandling. Studiets resultater indikerede også, at den største effekt af kombinationsbehandling findes hos gruppen med PD-1-negative tumorer. I studiet undersøgte man

dog ikke den totale overlevelse, hvorfor flere studier er nødvendige, før man kan determinere betydningen af PD-1-status.

KONKLUSION

Der er i de seneste år gjort store fremskridt inden for immunterapi af metastatisk melanom, og særligt PD-1-antistofferne og kombinationen med ipilimumab har vist gode resultater. Godkendelsen af nivolumab og pembrolizumab er et skridt i den rigtige retning med henblik på at finde en endelig behandling af malignt melanom. Fremskridtene i forskningen inden for immunterapi ser også ud til at kunne komme patienter med andre cancerdiagnoser til gavn, og immuncheckpointantistoffer indgår p.t. i forsøg med andre cancersygdomme.

SUMMARY

Louise Elkjær Fløe, Inge Marie Svane, Lars Bøstholdt & Henrik Schmidt:

Immune checkpoint antibodies increase survival in patients with metastatic melanoma

Ugeskr Læger 2016;178:V01160070

The incidence of melanoma is rising and until recently, metastatic melanoma had a poor survival prognosis. Manipulation of two newly discovered immune pathways have shown impressive results. The first is treatment with anti-cytotoxic T-lymphocyte-antigen (CTLA)-4 antibody which blocks the inhibitory receptor CTLA-4. The other is anti-programmed cell death (PD)-1 antibody which blocks the inhibitory receptor PD-1 on T-cells. Thereby, the T-cells are kept activated and able to attack cancer cells.

KORRESPONDANCE: Louise Elkjær Fløe. E-mail: louiseev@me.com

ANTAGET: 25. maj 2016

PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK: 15. august 2016

INTERESSEKONFLIKTER: Forfatternes ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

LITTERATUR

1. www-dep.iarc.fr/NORDCAN/DK/frame.asp (22. apr 2016).
2. www.mynewsdesk.com/dk/bristol-myers-squibb/pressreleases/bestre-muligheder-for-behandling-af-patienter-med-modernaerkekraeft-1061098?view_policy=1 (14. jan 2016).
3. Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *NEJM* 2010;363:711-23.
4. Robert C, Thomas L, Bondarenko I et al. Ipilimumab plus dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma. *NEJM* 2011;364:2517-26.
5. Schadendorf D, Hodi FS, Robert C et al. Pooled analysis of long-term survival data from phase II and phase III trials of ipilimumab in unresectable or metastatic melanoma. *J Clin Oncol* 2015;33:1889-95.
6. www.dsko.org/files/invitations/Haendtering_af_Ipi_Nivo_pemro_bivirkninger_17032015.pdf (11. jun 2016).
7. www.swiflet.com/bponko/onkodk/14/34/ (22. aug 2015).
8. <http://meetinglibrary.asco.org/content/130118-144> (11. jun 2016).
9. Topalian SL, Hodi FS, Brahmer JR et al. Safety, activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer. *NEMJ* 2012;366:2443-53.
10. Robert C, Long GV, Brady B et al. Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation. *NEMJ* 2015;372:320-30.
11. Hamid O, Robert C, Daud A et al. Safety and tumor responses with lam- brolizumab (anti-PD-1) in melanoma. *NEJM* 2013;369:134-44.
12. Robert C, Schachter J, Long GV et al. Pembrolizumab versus ipilimumab in advanced melanoma. *NEMJ* 2015;372:1-12.
13. Wolchok JD, Kluger H, Callahan MK. Nivolumab plus ipilimumab in advanced melanoma. *NEJM* 2013;369:122-32.
14. Postow MA, Chesney J, Pavlick AC. Nivolumab and ipilimumab versus ipilimumab in untreated melanoma. *NEMJ* 2015;372:2006-17.
15. Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R et al. Combined nivolumab and ipilimumab or monotherapy in untreated melanoma. *NEJM* 2015;373:23-34.
16. Kelderman S, Heemskerk B, van Tinteren H. Lactate dehydrogenase as a selection criterion for ipilimumab treatment in metastatic melanoma. *Cancer Immunol Immunother* 2014;63:449-58.