

Neue Arzneimittel

Information der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)



Yervoy® (Ipilimumab)

Indikation

Yervoy® ist zur Behandlung von fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanomen bei Erwachsenen, die bereits zuvor eine Therapie erhalten haben, indiziert.

Bewertung

Yervoy® (Ipilimumab) in Kombination mit einem experimentellen Impfstoff verlängerte das Überleben von Patienten mit fortgeschrittenem malignen Melanom gegenüber alleiniger Impfstoff-Behandlung um ca. 4 Monate. Eine zusätzlich eingereichte Studie mit anderen Einschlusskriterien und Behandlungsregimen zeigte einen Überlebensvorteil von ca. 2 Monaten. Die Überlebensverlängerung muss gegen die häufigen und schweren Nebenwirkungen abgewogen werden.

Pharmakologie und klinische Studien

Ipilimumab ist ein monoklonaler Antikörper. Er wirkt über eine Verstärkung der T-Zell-vermittelten Immunantwort. Es wird angenommen, dass Ipilimumab das zytotoxische T-Lymphozyten Antigen 4 (CTLA-4) blockiert und so zur T-Zell-Aktivierung, Proliferation und Lymphozyteninfiltration in Tumoren und damit zum Tumorzelltod führt.

Für die Zulassung wurde eine dreiarmlige, randomisierte, doppelblinde Studie (**MDX010-20**) an 676 Patienten mit nicht resezierbarem malignen Melanom (ausgenommen okuläre Melanome) im Stadium III oder IV vorgelegt. Es wurden ausschließlich HLA-A2*0201-positive Patienten eingeschlossen, da im Vergleichsarm ein experimenteller Impfstoff (gp100) eingesetzt wurde, der ein auf diesen HLA-Marker restringiertes Protein enthält. Patienten mussten mindestens mit einem Zyklus eines oder mehrerer der Wirkstoffe Interleukin-2, Dacarbazin (DTIC), Temozolomid, Fotemustin oder Carboplatin vorbehandelt worden sein und hatten entweder ein Rezidiv nach erfolgtem Ansprechen erlitten, hatten nicht angesprochen oder die Behandlung wegen Nebenwirkungen nicht vertragen. Patienten erhielten eine Induktionstherapie (alle 3 Wochen, bis zu 4 mal) und hatten die Möglichkeit weiterer Re-Induktionstherapien (mit jeweils 4 Dosen):

- Ip + gp: Ipilimumab 3 mg/kg plus experimenteller Peptid-Impfstoff (gp100); n = 403
- Ip: Ipilimumab 3 mg/kg plus Placebo-Impfstoff; n = 137
- gp: Placebo-Ipilimumab plus gp100; n = 136

Der primäre Endpunkt war das Gesamtüberleben (OS) unter Kombinations- (Ip + gp) verglichen mit Impfstoff-Therapie (gp); als sekundäre Endpunkte wurden weitere Gruppenvergleiche und die krankheitsbezogene Lebensqualität (HRQoL) ausgewertet. Bei Auswertung waren die 151 noch lebenden Studienteilnehmer über einen Zeitraum von im Median mindestens 17 Monaten beobachtet worden (Ip + gp = 21, Ip = 28, pg = 17 Monate). Das mediane Überleben betrug 10,0 Monate unter Kombinations- (Ip + pg), 6,4 Monate unter Impfstoff- (gp) und 10,1 Monate unter Ipilimumab-Therapie (Ip). 5,7 % der Ip+gp-Gruppe hatten eine Re-Induktionstherapie erhalten versus 0,7 % der gp-Gruppe. Der Unterschied von Ip+gp versus gp war signifikant (Hazard Ratio [HR] 0,68; 95 % Konfidenzintervall [CI] 0,55–0,85; p-Wert Log-Rank-Test 0,0004).

Die Ip-Behandlung ging mit erheblichen – v. a. immunvermittelten – UAW einher und 17 % der Sicherheitspopulation hatte unter einer Dosierung von 3 mg/kg schwerwiegende behandlungsbedingte UAW erlitten. Ob das unter Ip+gp versus gp um 3,6 Monate verlängerte OS unter Beibehaltung der HRQoL erreicht werden

konnte, ist dem EPAR nicht zu entnehmen. Da Ip in der Zulassungsstudie nicht gegen Placebo getestet wurde und der mögliche Effekt des Komparators gp auf das Überleben nicht untersucht ist, bleibt die Größe des Behandlungseffektes von Ip verglichen mit einer Scheinbehandlung unklar.

Daten aus einer weiteren doppelblinden RCT (CA184024) an Patienten mit nicht resezierbarem malignen Melanom im Stadium III oder IV, die nicht vorbehandelt und deren HLA-Status unbekannt blieb, wurden ebenfalls vorgelegt. Die Wirkung von Ip 10 mg/kg + DTIC (n = 250) versus Placebo + DTIC (n = 252) gefolgt von einer Erhaltungstherapie wurde verglichen. Ip + DTIC verlängerte das OS um 2,1 Monate, und betrug 11,2 Monate verglichen mit 9,1 Monaten unter DTIC (HR 0,72; 95 % CI 0,59–0,87; p = 0,0009).

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Sehr häufig ($\geq 1/10$): Diarrhö, Erbrechen, Übelkeit, Ausschlag, Pruritus, Appetitminderung, Müdigkeit, Fieber.

Häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$): Lymphopenie, Hypopituitarismus, Hypothyreose, Hypokaliämie, Verwirrtheit, periphere sensorische Neuropathie, Schwindel, Kopfschmerzen, Hypotonie, Dyspnoe, Kolitis, gastrointestinale Blutungen, Leberfunktionsstörungen, Dermatitis, Vitiligo, Alopezie, Arthralgie, Myalgie, Schüttelfrost.

Gelegentlich ($\geq 1/1000$, $< 1/100$): septischer Schock, Meningitis, paraneoplastisches Syndrom, hämolytische Anämie, Thrombozytopenie, Neutropenie, Nebenniereninsuffizienz, Hyperthyreose, Hypogonadismus, Depression, Guillain-Barré-Syndrom, Synkope, Ataxie, Myoklonie, Dysarthrie, Uveitis, Glaskörperblutung, Iritis, Arrhythmie, Vorhofflimmern, akutes respiratorisches Distress-Syndrom, Pneumonitis, gastrointestinale Perforation, Peritonitis, Pankreatitis, Enterokolitis, Ileus, Leberversagen, Hepatitis, toxische epidermale Nekrolyse, Vaskulitis, rheumatische Polymyalgie, Arthritis, Nierenversagen, Glomerulonephritis, multiples Organversagen, Infusionsreaktionen.

Häufigkeit $< 1/100$: Myokarditis, Kardiomyopathie, autoimmune Nephritis/Hepatitis/Thyroiditis, Hyperpituitarismus, Hypoparathyreoidismus, Blepharitis, Arteriitis temporalis, Psoriasis.

Interaktionen, Kontraindikationen, Warnhinweise

Interaktionen: Verwendung systemischer Kortikosteroide vor Behandlungsbeginn könnte die Wirksamkeit von Yervoy[®] beeinträchtigen und sollte vermieden werden.

Kontraindikation: Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile.

Warnhinweise: Schwerwiegende und lebensbedrohliche immunvermittelte UAW können – auch Monate nach letzter Dosis – auftreten. Eine systemische, hochdosierte Kortikosteroid-Therapie (ggf. mit anderen Immunsuppressiva) kann dann erforderlich sein.

Immunvermittelte leichte und/oder mäßige UAW bei denen eine Yervoy[®]-Dosis ausgesetzt werden muss: z. B. Diarrhö, Kolitis, Erhöhung Transaminasen/Gesamtbilirubin, Hautausschlag/starker Pruritus, schwere Störungen endokriner Organe (z. B. Hypophyse, Schilddrüse, Nebenniere), Neuropathie, Muskelschwäche.

Schwere und/oder lebensbedrohliche UAW bei denen Yervoy[®] dauerhaft abgesetzt werden muss: z. B. Diarrhö, erhöhte Stuhlfrequenz, blutiger Stuhl, Erhöhung Transaminasen/Gesamtbilirubin, Zeichen von Hepatotoxizität, lebensbedrohliche Hautausschläge, starker beeinträchtigender Pruritus, Neudiagnose/Verschlechterung Neuropathie, Nephritis, Pneumonitis, Pankreatitis, Myokarditis.

Bei schweren aktiven Autoimmunerkrankungen ist Yervoy[®] zu vermeiden, bei schweren infusionsbedingten Reaktionen muss die Behandlung abgebrochen werden, bei schweren Augenentzündungen kann ein Behandlungsabbruch erforderlich sein.

Die Behandlung muss von einem auf dem Gebiet der Krebsbehandlung erfahrenen Facharzt eingeleitet werden. Inhalte einer Informationsbroschüre für den Arzt und für den Patienten sind zu beachten.

Arzneimittelkommission
der deutschen Ärzteschaft
Herbert-Lewin-Platz 1
10623 Berlin

Postfach 12 08 64
10598 Berlin

Telefon 030 400456-500
Telefax 030 400456-555

sekretariat@akdae.de
www.akdae.de

Anwendung bei besonderen Patientengruppen



Yervoy® (Ipilimumab)	
Ältere Patienten	Keine Dosisanpassung erforderlich.
Kinder und Jugendliche	Wirksamkeit und Unbedenklichkeit von Yervoy® bei Patienten unter 18 Jahren nicht untersucht. Sollte nicht angewendet werden.
Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion	Keine Untersuchungen bei dieser Patientengruppe. Leicht bis mäßig eingeschränkte Nierenfunktion: Keine Dosisanpassung erforderlich.
Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion	Keine Untersuchungen bei dieser Patientengruppe. Bei Patienten mit Transaminasen $\geq 5 \times$ ULN (upper limit of normal) oder Bilirubin $\geq 3 \times$ ULN zu Therapiebeginn muss Yervoy® mit Vorsicht eingesetzt werden.
Anwendung bei Schwangeren	Es liegen keine Daten zur Anwendung bei Schwangeren vor. Sollte nicht angewendet werden, außer es ist eindeutig indiziert.
Anwendung bei Stillenden	Es ist nicht bekannt, ob Yervoy® in die Muttermilch übergeht. Unter Behandlung sollte nicht gestillt werden.

Dosierung und Kosten

Yervoy® (Ipilimumab)			
Darreichungsform	Dosis ¹	Kosten pro Induktionsregime (4 Dosen) [€] ^{2,3}	
		teilmengengenau:	auf Packungsgröße bezogen:
Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	3 mg/kg KG alle 3 Wochen ⁴	87.182,26	105.256,60

Stand Lauertaxe: 15.11.2011

¹Dosierung gemäß Produktinformation; ²Kostenberechnung nach Apothekenabgabepreis anhand des kostengünstigsten Präparates einschließlich Import; ³Kostenberechnung für eine 70 kg schwere Person; ⁴als 90-minütige i.v. Infusion.

Weitere Informationen (u. a. zu unerwünschten Arzneimittelwirkungen, Risiken) in der Fachinformation.

Aktuelle Informationen über neu zugelassene Arzneimittel in der Europäischen Union; erstellt auf der Basis des Europäischen Öffentlichen Beurteilungsberichts (EPAR) [Yervoy®](#) vom 25.07.2011.