

01. Juni 2015

---

## Metastasiertes Melanom: Pembrolizumab auf Erfolgskurs

Der Zulassung von Ipilimumab für die Behandlung des fortgeschrittenen Melanoms folgte eine Welle innovativer Antikörper, welche die Therapielandschaft veränderten, berichtete Prof. Dirk Schadendorf, Essen, während eines Satellitensymposiums im Rahmen des ITOC-2\*. Nach den Ergebnissen der Phase-III-Studie Keynote-006, die auf dem Jahreskongress der American Association for Cancer Research (AACR) erstmals vorgestellt wurden, war Pembrolizumab gegenüber Ipilimumab im progressionsfreien Überleben, Gesamtüberleben und der Gesamtansprechrates statistisch signifikant überlegen.

Die Anfänge der Immuntherapie des malignen Melanoms sowie des Nierenzellkarzinoms liegen in den 1990er Jahren. Mit Interferon- $\alpha$  und Interleukin-2 als Immuntherapeutika ließen sich Ansprechraten in der Größenordnung von 10-20% erzielen und es zeichnete sich ab, dass die Patienten, die auf eine Immuntherapie ansprechen, langfristig davon profitieren. Dies bestätigt eine Phase-III-Studie mit nicht vorbehandelten Melanom-Patienten, deren Überlebensrate nach 5 Jahren mit Ipilimumab + DTIC im Vergleich zu DTIC allein verdoppelt werden konnte (1).

PD-1-Antikörper sind die neue Generation der Checkpoint-Inhibitoren. Im Gegensatz zu dem CTLA-4-Antikörper sind die PD-1-Antikörper in einer späteren Effektor-Phase der Immunantwort aktiv. Der IgG4-Antikörper Pembrolizumab ist bereits in den USA zugelassen zur Therapie des nicht-resezierbaren oder metastasierten Melanoms bei Patienten, deren Krankheit nach Ipilimumab oder BRAF-Inhibitor-Therapie fortgeschritten ist, und in Europa wird mit der Zulassung in Kürze gerechnet, sagte Schadendorf. Die schnelle und dynamische Entwicklung spiegelt sich in den Keynote-Studien wider. Basis für die beschleunigte Zulassung von Pembrolizumab in den USA war die Phase-1b Keynote-001-Studie. In der Phase-II-Studie Keynote-002 konnte Pembrolizumab das PFS im Vergleich zu Chemotherapie bei Patienten, deren Melanomerkung unter oder nach Behandlung mit Ipilimumab fortgeschritten war, wesentlich verbessern.

Die randomisierte, pivotale Phase-III-Studie KEYNOTE-006 (2), die Pembrolizumab mit Ipilimumab als Erstlinientherapie bei Patienten mit fortgeschrittenem Melanom verglich, hat ihre 2 primären Endpunkte, progressionsfreies Überleben (PFS) und Gesamtüberleben (OS), erreicht und wurde aufgrund der Empfehlung des unabhängigen Data Monitoring Committee vorzeitig beendet. Präsentiert wurden die Ergebnisse erstmals auf der Jahrestagung der AACR.

In der Studie wurden 834 Patienten randomisiert. Sie erhielten entweder 10 mg/kg Pembrolizumab jede 3. Woche oder jede 2. Woche oder 4 Zyklen mit 3 mg/kg Ipilimumab jede 3. Woche. Die beiden primären Endpunkte waren das PFS und das OS. Sekundäre Endpunkte waren Gesamtansprechrates (ORR), Dauer des Ansprechens und Sicherheitsprofil mit einer explorativen Analyse der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (QoL). Das Ansprechen des Tumors wurde in Woche 12 und dann alle 6 Wochen nach RECIST 1.1 beurteilt.

Das mediane PFS für Pembrolizumab betrug 5,5 Monate (2-wöchentliche Gabe) und 4,1 Monate (3-wöchentliche Gabe) im Vergleich zu 2,8 Monaten für Ipilimumab (HR=0,58;  $p < 0,00001$ ). Die 6-Monats-PFS-Raten für Pembrolizumab und Ipilimumab waren 47,3%, 46,4% und 26,5%. Zum Zeitpunkt der Auswertung war das mediane OS in keinem der Behandlungsarme erreicht.

Die ORR für Pembrolizumab betrug 33,7% für die 2-wöchige Gabe und 32,9% für die 3-wöchige Gabe im Vergleich zu 11,9% für Ipilimumab (jeweils  $p = 0,00013$  und  $p = 0,0002$ ); die kompletten Ansprechraten lagen jeweils bei 5,0%, 6,1% und 1,4%. Das mediane Ansprechen war in der 3-wöchigen Pembrolizumab-Gruppe (42+ bis 246+) und unter Ipilimumab (33+ bis 239+) noch nicht erreicht.

Die Wirksamkeit und das Sicherheitsprofil in den beiden Pembrolizumab-Gruppen waren ähnlich. Die häufigsten beobachteten und behandlungsbezogenen Nebenwirkungen waren unter Pembrolizumab Hypothyreoidismus (10,1% und 8,7%) und Hyperthyreoidismus (6,5% und 3,2%).

\*2nd Immunotherapy Cancer Conference, 25-27 March 2015, Munich

(as)

Quelle: Satellitensymposium im Rahmen der ITOC-2, 27.04.2015, München; Veranstalter: MSD

#### Literatur:

- (1) Maio M et al. J Clin Oncol 2015.
- (2) Robert C et al. 2015, NEJM oa1503093.