

27. Oktober 2017

PD-1-Hemmung liefert überzeugende Resultate beim malignen Melanom

Immun-Checkpoint-Inhibitoren haben sich als wertvolle Therapieoptionen beim malignen Melanom etabliert. Abhängig vom BRAF-Status sowie dem Vorhandensein von Hirnmetastasen eröffnet sich eine Palette evidenzbasierter Therapieoptionen.

Bei BRAF-Wildtyp-Patienten mit einer Immun-Monotherapie erzielte Langzeit-Überlebensraten liegen mittlerweile bei etwa 50% unter Pembrolizumab nach einem Follow-up von 33 Monaten, wie Prof. Dr. Sanjiv Agarwala, Bethlehem, Pennsylvania, USA, erklärte. Dies zeigten sowohl aktuelle Auswertungen der Keynote-006-Studie mit dem Anti-PD-1-Antikörper Pembrolizumab (Keytruda®) im Vergleich zu Ipilimumab bei nicht-immuntherapeutisch vorbehandelten Patienten als auch die Phase-I-Studie Keynote-001. „Das ist besser als alles, was wir bislang überhaupt mit einer Monotherapie gesehen haben“, so der Onkologe. Neben dem klaren Vorteil für Pembrolizumab (medianes Gesamtüberleben (mOS) 32,3 vs. 15,9 Monate, medianes progressionsfreies Überleben (mPFS) 8,3 vs. 3,3 Monate) war in Keynote-006 das PFS offensichtlich unabhängig davon, ob die Patienten unter der Therapie eine komplette Response (CR), eine partielle Respose (PR) oder eine Stabilisierung der Erkrankung (SD) erzielten, so Agarwala weiter. Zudem war „die Wahrscheinlichkeit einer Progression nach einer protokollgemäß beendeten Behandlung gering. Eine Erstlinientherapie mit Anti-PD-1 ist besser als Ipilimumab und der Effekt hält auch über das Behandlungsende an“, so sein Zwischenfazit.

Die Kombination von Ipilimumab plus Nivolumab bewirkte im Vergleich zu den Einzelsubstanzen in der Studie CheckMate-067 zwar höhere Ansprechraten (ORR) und geringfügige PFS-Vorteile, allerdings keine Unterschiede beim OS. Hinzu kam eine – im Vergleich zu den Monosubstanzen – überproportional gesteigerte Toxizität mit vermehrten Therapieabbrüchen.

Bei Patienten mit BRAF^{V600}-Mutation sollte die Immuntherapie vor der zielgerichteten MAP-Kinase-Hemmung von BRAF und MEK erfolgen, sagte Agarwala unter Verweis auf Keynote-006 und Keynote-001. Hier profitierten nicht-vorbehandelte Patienten stärker von der PD-1-Hemmung als vorbehandelte. Hingegen werde der Nutzen einer zielgerichteten Kombinationstherapie mit Dabrafenib plus Trametinib in der Zweitlinie kaum geschmälert.

Klarer Favorit der Sequenztherapie bei asymptomatischen Hirnmetastasen ist für Agarwala die Immun-Kombinationstherapie. Ansprechraten in CheckMate-204 zwischen 55 und 60% unter einer Kombination aus PD-1- und CTLA-4-Hemmung (Nivolumab und Ipilimumab, gefolgt von einer Nivolumab-Erhaltungstherapie) deuten darauf hin, dass „das Hirn nicht länger als ein Ort gelten kann, an dem die Immuntherapie nicht funktioniert.“

Dr. Andreas Häckel (ah)

Quelle: Satellitensymposium „PD1-Inhibition – Heute und morgen“, ADO, 22.09.2017, Mainz; Veranstalter: MSD