Therapie des fortgeschrittenen Melanoms

Zulassung für Pembrolizumab (Keytruda®)

Anti-PD-1-Therapie von MSD zeigte überlegenen Überlebensvorteil gegenüber Ipilimumab

Die Europäische Kommission sprach am 21. Juli die Zulassung für Keytruda® (Pembrolizumab) zur Behandlung von fortgeschrittenem (nicht-resezierbarem oder metastatischem) Melanom bei Erwachsenen aus. Pembrolizumab ist ein humanisierter monoklonaler Antikörper, der die Wechselwirkung zwischen PD(Programmed Cell Death Protein)-1 und dessen Liganden PD-L1 und PD-L2 blockiert. Durch Bindung an den PD-1-Rezeptor und Blockade der Wechselwirkung mit den Rezeptorliganden verhindert Pembrolizumab eine durch den PD-1-Signalweg vermittelte Hemmung der Immunreaktion (einschließlich der Antitumor-Immunreaktion). Pembrolizumab erhielt die Zulassung anhand von Phase-III-Daten, die zeigten, dass es die erste und bisher einzige Anti-PD-1-Therapie mit einem statistisch überlegenen Überlebensvorteil als Monotherapie gegenüber Ipilimumab, der aktuellen Standardtherapie bei fortgeschrittenem Melanom, ist.

KEYNOTE-001, -002 und -006

Die Zulassung durch die Europäische Kommission beruht auf den Daten aus drei KEYNOTE-Studien. Diese Studien untersuchten die Wirksamkeit und Sicherheit von Pembrolizumab bei Patienten mit fortgeschrittenem Melanom – und zwar unabhängig von Therapielinie, Prognosefaktoren, Tumorcharakteristika und BRAF-Mutationsstatus – und definierten eine Dosierung von 2 mg/kg alle drei Wochen als genehmigte Dosis.

KEYNOTE-001, die bislang größte Phase-Ib-Studie mit einem Anti-PD-1-Antikörper, ist eine nicht-kontrollierte, offene Studie von Pembrolizumab (2 mg/kg alle drei Wochen oder 10 mg/kg alle zwei oder drei Wochen) bei Patienten mit fortgeschrittenem Melanom und einer Vortherapie mit Ipilimumab

(bei Vorliegen einer BRAF-V600-Mutation zusätzlich auch mit einem BRAF- oder MEK-Inhibitor) sowie Patienten ohne Vorbehandlung mit Ipilimumab.

In den zwei Kohorten von Patienten mit fortgeschrittenem Melanom zum Vergleich verschiedener Dosierungen von Pembrolizumab betrug die Gesamtansprechrate („overall response rate“, ORR; primärer Endpunkt) bei den 140 Patienten mit der zugelassenen Dosis von 2 mg/kg alle drei Wochen bei Patienten ohne vorherige Behandlung mit Ipilimumab 33 % (95 % CI 21–48; $n=51$) und bei Patienten, die zuvor mit Ipilimumab behandelt wurden, 25 % (95 % CI 16–35; $n=89$). Die sekundären Endpunkte waren das Gesamtüberleben („overall survival“, OS), das progressionsfreie Überleben („progression-free survival“, PFS) und die Dauer des Ansprechens nach RECIST v1.1. Die Ergebnisse waren für die verschiedenen Dosisschemata ähnlich.

KEYNOTE-002 ist eine multizentrische, kontrollierte Phase-II-Studie für Pembrolizumab (2 mg/kg alle drei Wochen oder 10 mg/kg alle drei Wochen) im Vergleich zu einer Chemotherapie nach Wahl des Prüfarztes bei 540 Patienten mit fortgeschrittenem Melanom mit einer vorherigen Behandlung mit Ipilimumab und, bei positivem Test auf eine BRAF-V600-Mutation, zusätzlich auch mit einem BRAF- oder MEK-Inhibitor. Die primären Endpunkte waren das PFS und das OS. Beide untersuchten Dosierungen von Pembrolizumab waren hinsichtlich des PFS gegenüber einer Chemotherapie sowohl nach sechs Monaten als auch nach neun Monaten überlegen, wobei die PFS-Raten für die Dosis von 2 mg/kg 34 % bzw. 24 % [95 % CI 0,57 (0,45–0,73); $n=180$] und für die Dosis von 10 mg 38 % bzw. 29 % [95 % CI 0,50 (0,39–0,64); $n=181$] betrugen, verglichen mit 16 % und 8 %

mit der Chemotherapie nach Wahl des Prüfarztes ($n=179$). Die Daten für das OS waren zum Zeitpunkt der Analyse noch nicht reif für eine Auswertung. Die sekundären Endpunkte waren die ORR und die Dauer des Ansprechens nach RECIST v1.1.

KEYNOTE-006 ist eine multizentrische, kontrollierte Phase-III-Studie für Pembrolizumab (10 mg/kg alle zwei oder drei Wochen) im Vergleich zu Ipilimumab bei 834 Patienten mit fortgeschrittenem Melanom. Bei der vorgesehenen Zwischenanalyse für die gemeinsamen primären Endpunkte zeigte Pembrolizumab ein überlegenes PFS und ein überlegenes OS im Vergleich zu Ipilimumab. Die geschätzten PFS-Raten nach sechs und neun Monaten für KEYTRUDA® betrugen 47 % bzw. 40 % für die Gruppe mit zweiwöchiger Dosis [95 % CI 0,58 (0,46–0,72); $p<0,00001$; $n=279$] und 46 % bzw. 42 % für die Gruppe mit dreiwöchiger Dosis [95 % CI 0,58 (0,47–0,72); $p<0,00001$; $n=277$] verglichen mit 27 und 16 % für Ipilimumab ($n=278$). Das OS nach einem Jahr mit KEYTRUDA® lag bei 74 % in der Gruppe mit zweiwöchiger Dosis [95 % CI 0,63 (0,47–0,83); $p=0,00052$] bzw. 68 % in der Gruppe mit dreiwöchiger Dosis [95 % CI 0,69 (0,52–0,90); $p=0,00358$] verglichen mit 58 % mit Ipilimumab. Das Risiko eines Todes war bei den mit KEYTRUDA® behandelten Patienten in der Gruppe mit dreiwöchiger Dosis um 31 % [Hazard-Ratio (HR) 0,69] und in der Gruppe mit zweiwöchiger Dosis um 37 % (HR 0,63) reduziert. Die sekundären Endpunkte waren die ORR und die Dauer des Ansprechens nach RECIST v1.1.

Quelle:
Presseaussendung MSD

hautnah 2015 · 14:53
DOI 10.1007/s12326-015-0167-z
Online publiziert: 13. August 2015
© Springer-Verlag Wien 2015