Galenus-Preis: Nivolumab verstärkt die Immunantwort

— In der Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenen Krebserkrankungen sind Immun-Checkpoint-Inhibitoren inzwischen etablierte Therapieoptionen. Checkpoint-Inhibitoren bekämpfen die Tumorzellen nicht direkt, sondern verstärken und aktivieren die gegen den Tumor gerichtete körpereigene Immunabwehr darin, gegen Tumorzellen vorzugehen. Zu diesen Checkpoint-Inhibitoren gehört Nivolumab (Opdivo®) von Bristol-Myers Squibb. Nivolumab ist der erste Vertreter der neuen Wirkstoffklasse der PD-1 („programmed death 1“)-Inhibitoren und wurde im Juni 2015 in der EU zur Monotherapie von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasierendem) Melanom zugelassen und in Deutschland auf den Markt gebracht. Im Mai 2016 folgte EU-weit die erste Zulassung von Ni-

volumab in Kombination mit Ipilimumab (Yervoy®), ebenfalls einem Immun-Checkpoint-Inhibitor, für diese Indikation. Das Prinzip der Immun-Checkpoint-Inhibition hat sich zu einem zentralen Hoffnungsträger für viele Indikationsbereiche der Krebstherapie entwickelt. Denn die therapieinduzierte Verstärkung der Immunreaktion führte bei einem relevanten Anteil von Tumorkranken im Vergleich zur bisherigen Standardtherapie zu einem deutlichen Überlebensvorteil. So profitierten Patienten mit fortgeschrittenem Melanom vom BRAF-Wildtyp in der Phase-III-Studie CheckMate 066 unter der Erstlinientherapie mit Nivolumab von einer signifikanten Verlängerung des Gesamtüberlebens. Dieses lag nach einem Jahr bei 72,9 % versus 42,1 % unter Chemotherapie mit Dacarbazin. Im zweiten Jahr fiel die Gesamtüberlebensrate unter Nivolumab versus Da-

carbazin mehr als doppelt so hoch aus (57,7 % vs. 26,7 %; $p < 0,001$).

Die synergistische Wirkung der Kombination von Nivolumab mit Ipilimumab bei nicht vorbehandelten Patienten mit fortgeschrittenem Melanom wurde in der Phase-III-Studie CheckMate 067 deutlich: Das mediane progressionsfreie Überleben nach 18 Monaten betrug mit der Kombinationstherapie 11,5 Monate, im Nivolumab-Arm 6,9 Monate (je $p < 0,001$ vs. Ipilimumab) und im Ipilimumab-Arm 2,9 Monate).

Nivolumab ist zudem zur Behandlung von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nicht kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) mit und ohne Plattenepithelhistologie nach vorheriger Chemotherapie zugelassen sowie zur Monotherapie bei Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom nach Vortherapie. *Yuri Sankawa*

Galenus-Preis: Pembrolizumab mit attestiertem Zusatznutzen bei fortgeschrittenem Melanom

— Pembrolizumab (Keytruda®) ist ein monoklonaler Antikörper, der an den PD-1 („programmed death 1“)-Rezeptor auf den T-Zellen bindet und als Checkpoint-Inhibitor wirkt. Das Präparat von MSD Sharp & Dohme ist seit August 2015 in Deutschland als Monotherapie zur Behandlung des fortgeschrittenen, nicht resezierbaren oder meta-

stasierten Melanoms bei Erwachsenen verfügbar.

In der Phase-II-Studie KEYNOTE-002 erhielten 540 mit Ipilimumab und zum Teil mit einem BRAF- oder MEK-Inhibitor vorbehandelte Patienten mit fortgeschrittenem Melanom randomisiert entweder Pembrolizumab in Dosierungen von 2 mg/kg Körpergewicht oder 10 mg/kg KG alle drei Wochen oder Chemotherapie. Nach sechs Monaten betrug das progressionsfreie Überleben (PFS) mit 2 mg/kg KG Pembrolizumab 34 %, mit 10 mg/kg KG Pembrolizumab 38 % und mit Chemotherapie 16 %. Die Gesamtansprechraten lagen bei 21 % und 25 % mit Pembrolizumab und waren damit signifikant höher als bei Chemotherapie (4 %; je $p < 0,0001$). Therapiebedingte Nebenwirkungen vom Grad 3–4 waren unter Pembrolizumab mit 11 % (2 mg/kg KG) und 14 % (10 mg/kg KG) seltener als unter Chemotherapie (26 %).

In der Phase-III-Studie KEYNOTE-006 wurde die Pembrolizumab-Therapie bei 834 Patienten mit fortgeschrittenem Melanom im Stadium III oder IV, die zuvor nicht mehr als eine systemische Therapie erhalten hatten, direkt mit einer Ipilimumab-Therapie verglichen. Randomisiert erhielten die Studienteilneh-

mer Pembrolizumab 10 mg/kg KG alle zwei oder drei Wochen im Vergleich zu vier Zyklen Ipilimumab 3 mg/kg KG alle drei Wochen. Bei der ersten vordefinierten Interimsanalyse betrug das geschätzte Sechs-Monats-PFS mit Pembrolizumab alle zwei Wochen 47,3 %, mit Pembrolizumab alle drei Wochen 46,4 % und mit Ipilimumab 26,5 %. Das Ein-Jahres-Gesamtüberleben lag für die Patienten mit Pembrolizumab alle zwei Wochen bei 74,1 %, mit Pembrolizumab alle drei Wochen bei 68,4 % und mit Ipilimumab bei 58,2 %.

Aufgrund der Studiendaten hat der G-BA im Februar 2016 Pembrolizumab einen beträchtlichen Zusatznutzen zugesprochen. Bei vorbehandelten Patienten mit fortgeschrittenem Melanom, für die Ipilimumab als nächste Therapie geeignet ist, treten bei numerisch längerem Gesamtüberleben schwere unerwünschte Ereignisse sowie Therapieabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse unter Pembrolizumab später auf. Nicht vorbehandelte Erwachsene ohne BRAF-V600-Mutation überleben mit dem neuen Wirkstoff länger und profitieren von der verbesserten Verträglichkeit und Lebensqualität. Auch hier wurde ein beträchtlicher Zusatznutzen zuerkannt. *Susanne Heinzl*

Galenus-von-Pergamon-Preis

Der Galenus-von-Pergamon-Preis würdigt herausragende Arzneimittel-Innovationen und exzellente Forschungsleistung in der klinischen oder experimentellen Pharmakologie. In diesem Jahr ist er für die drei Kategorien Primary Care, Specialist Care und Orphan Drugs ausgeschrieben worden. Der Galenus-von-Pergamon-Preis 2016 wird am 20. Oktober 2016 in Berlin verliehen. In diesem Jahr befinden sich mit Keytruda® und Opdivo® zwei Medikamente aus der Dermatologie unter den Bewerbern.