Blinicyto® – Chance auf bessere Prognose bei akuter lymphatischer Leukämie

— Blinatumomab (Blinicyto®) von Amgen ist der erste zugelassene bispezifische T-Zell-Engager für Patienten mit Philadelphia-Chromosom(Ph)-negativer, rezidivierter oder refraktärer B-Vorläufer-ALL. Das Präparat eröffnet erstmals die Chance, die Prognose der Patienten deutlich zu verbessern.

Bei über 60-Jährigen mit neu diagnostizierter lymphatischer Leukämie (ALL) liegen die 5-Jahres-Überlebensraten unter 13%. Mit nur 3–5 Monaten Gesamtüberleben ist die Prognose besonders schlecht bei Patienten, die auf die Primärtherapie nicht ansprechen oder bei denen nur eine kurzdauernde komplette Remission (CR) erzielt wird. Eine nachhaltige CR ist jedoch die Grundvoraussetzung für ein Langzeitüberleben bzw. die Heilung der Erkrankung. Mit Blinatumomab konnten erstmals bei Patienten mit rezidivierter oder refraktärer ALL klinisch signifikante Remissionsraten erzielt werden. Die Zulassung des Präparates basiert auf den Ergebnissen zweier Phase-II-Studien.

In der offenen, einarmigen Studie 211 wurden 189 Patienten mit Ph-negativer, rezidivierter oder refraktärer B-Vorläufer-ALL behandelt. Die Blinatumomab-Monotherapie führte bei 43% von ihnen zu einer CR oder einer CR mit partieller hämatologischer Erholung (CRh) innerhalb von zwei Behandlungszyklen. CR war definiert als: $\leq 5\%$ Blasten im Knochenmark, keine Evidenz für eine Erkrankung, vollständige Erholung der peripheren Blutwerte (Thrombozyten $> 100.000/\mu\text{l}$, absolute Neutrophilenzahl (ANC) $> 1.000/\mu\text{l}$). CRh war definiert als: $\leq 5\%$ Blasten im Knochenmark, keine Evidenz für eine Erkrankung, partielle Erholung der peripheren Blutwerte (Thrombozyten $> 50.000/\mu\text{l}$, ANC $> 500/\mu\text{l}$). Nach einem medianen Follow-up von 8,9 Monaten betrug das mediane rezidivfreie Überleben 5,9 Monate bei den insgesamt 82 Patienten mit CR oder CRh; für diejenigen in CR waren es 6,9 Monate, für die in CRh 5,0 Monate. Das mediane Gesamtüberleben für die Gesamtgruppe lag bei 6,1 Monaten

(medianer Follow-up 9,8 Monate). Ähnlich gute Ergebnisse wurden in der offenen, einarmigen Dosis-Eskalationsstudie 206 mit 36 Patienten erzielt. Hier betrug die CR/CRh-Rate nach zwei Blinatumomab-Behandlungszyklen 69%, wobei eine CR bei 42% und eine CRh bei 28% der Patienten erzielt wurde. Die mediane Remissionsdauer lag bei 8,9 Monaten, das mediane rezidivfreie Überleben bei 7,6 Monaten und das Gesamtüberleben bei 9,8 Monaten.

Die Ergebnisse der Langzeitnachsicht einer Phase-II-Studie bestätigen die Wirksamkeit und Sicherheit von Blinatumomab bei schwer therapierbaren Patienten [Gökbuget N et al ASH. 2015; Abstr 608]. 78% der 116 Patienten mit B-Vorläufer-ALL und einer trotz Chemotherapie noch nachweisbaren MRD („minimal residual disease“) erreichten bereits nach einem Zyklus Blinatumomab eine MRD-Negativität. Bei diesen Patienten waren das Gesamtüberleben und das rezidivfreie Überleben länger als bei Patienten ohne komplettes MRD-Ansprechen. Das mediane Gesamtüberleben betrug bei MRD-negativen Patienten 40,4 Monate (vs. 12 Monate).

Kirsten Westphal

Keytruda® mit attestiertem Zusatznutzen bei fortgeschrittenem Melanom

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

In der multizentrischen Phase-II-Studie KEYNOTE-002 führte die Therapie mit Pembrolizumab bei mit Ipilimumab und zum Teil mit einem BRAF- oder MEK-Inhibitor vorbehandelten Patienten mit fortgeschrittenem Melanom zu einem signifikant besseren progressionsfreien Überleben (PFS). Die Patienten hatten randomisiert entweder Pembrolizumab (2 mg/kg Körpergewicht [KG] oder 10 mg/kg KG; q3w) oder eine individuell abgestimmte Chemotherapie erhalten. Nach sechs Monaten betrug die Rate für das PFS 34% in der Pembrolizumab-Gruppe mit 2 mg/kg KG, 38% in der

Gruppe mit 10 mg/kg KG und 16% in der Chemotherapie-Gruppe. Auch die Gesamtansprechraten waren signifikant höher als bei Chemotherapie (21 bzw. 25 vs. 4%; $p < 0,0001$ für beide Vergleiche). Therapiebedingte Grad-3/4-Nebenwirkungen waren unter Pembrolizumab seltener als unter Chemotherapie (11 bzw. 14 vs. 26%).

In der offenen, randomisierten Phase-III-Studie KEYNOTE-006 wurde die Pembrolizumab-Therapie bei 834 Patienten mit nicht resezierbarem 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 Studienteilnehmer 10 mg/kg KG Pembrolizumab alle zwei oder drei Wochen im Vergleich zu vier Zyklen Ipilimumab (3 mg/kg KG; q3w). Bei der ersten vordefinierten Interimsanalyse hatte Pembrolizumab das PFS deutlich verbessert: Die geschätzte 6-Monats-PFS-Rate betrug mit Pembrolizumab q2w 47,3%, mit dem q3w-Protokoll 46,4% und mit Ipili-

mumab 26,5%. Die 1-Jahres-Gesamtüberlebensrate lag für die Patienten mit Pembrolizumab q2w bei 74,1%, mit Pembrolizumab q3w bei 68,4% und mit Ipilimumab bei 58,2%. Nach der zweiten Zwischenanalyse wurde die Studie auf Empfehlung des Data Monitoring Committee vorzeitig entblindet und Pembrolizumab auch für Patienten mit Krankheitsprogression unter Ipilimumab zugänglich gemacht. Inzwischen liegen aktualisierte Daten für das PFS nach weiteren sechs Monaten (mediane Nachbeobachtungszeit: 13,8 Monate) vor. Nach zwölf Monaten war die PFS-Rate in beiden Pembrolizumab-Gruppen mit 37,7 bzw. 36,3% doppelt so hoch wie unter Ipilimumab (17,2%). Aufgrund der Studiendaten hat der G-BA im Februar 2016 einen beträchtlichen Zusatznutzen durch Pembrolizumab bei vorbehandelten Patienten mit fortgeschrittenem Melanom, für die Ipilimumab als nächste Therapie geeignet ist, und bei therapienaiven Erwachsenen ohne BRAF-V600-Mutation ausgesprochen.

Susanne Heinzl