

kurz notiert

Ipilimumab beim Melanom: effektiv, aber nebenwirkungsreich

Die adjuvante Therapie mit Ipilimumab führt bei Melanompatienten im Stadium III nicht nur zu einer signifikanten Verbesserung des rezidivfreien Überlebens (RFS), sondern auch des Gesamtüberlebens (OS). Das zeigt die aktualisierte Analyse der Phase-III-Studie EORTC 18071, die Alexander Eggermont, Paris, Frankreich, auf dem ESMO 2016 vorstellte [Eggermont A et al. ESMO. 2016; Abstr LBA2_PR]. Wie der Dermatologe erläuterte, besteht in dieser Situation weiterhin großer therapeutischer Bedarf, da die adjuvante Therapie mit Interferon-alpha 2b nur zu einer moderaten Verbesserung des Überlebens führt. Deshalb wurde die placebokontrollierte EORTC-Studie 18071 aufgesetzt, in der die adjuvante Therapie mit Ipilimumab bei 951 Hochrisikopatienten im Stadium III nach kompletter Tumoresektion geprüft wurde. Der Antikörper wurde zunächst als Induktionstherapie (10 mg/kg, 4 × alle 3 Wochen), danach maximal drei Jahre lang als Erhaltungstherapie (10 mg/kg alle 12 Wochen) verabreicht.

Die EORTC-Studie hatte ihren primären Endpunkt bereits bei der ersten Auswertung erreicht [Eggermont AM et al. Lancet Oncol. 2015;16(5):522-30]: Ipilimumab führte gegenüber Placebo zu einer signifikanten Verlängerung des RFS um fast neun Monate (26,1 vs. 17,1 Monate; $p = 0,0013$). Nach median 5,3-jährigem Follow-up sind jetzt auch die Daten zum Gesamtüberleben auswertbar. Eggermont wies jedoch darauf hin, dass nur 13,4 % der Patienten im Verumarm die Ipilimumab-Erhaltungstherapie wie vorgesehen über die gesamten drei Jahre erhalten hatten (Placebo: 30,2 %). Hauptgrund für einen Therapieabbruch waren Nebenwirkungen bei fast jedem zweiten Patienten. Nur 28,9 % der Teilnehmer im Verumarm erhielten ≥ 7 Ipilimumab-Dosen, d. h. eine 1-jährige Erhaltungstherapie; im Median wurden lediglich vier Ipilimumab-Dosen verabreicht.

Verlängerung des Gesamtüberlebens

Durch das Update der EORTC-Studie wurde der RFS-Benefit unter adjuvanter Ipilimumab-Therapie bestätigt – mit einer Senkung des Rezidivrisikos um relativ 24 % gegenüber Placebo (27,6 vs. 17,1 Monate; HR 0,76; $p = 0,0008$). Auch beim Gesamtüberleben (OS) war Ipilimumab signifikant überlegen: Die 5-Jahres-OS-Rate lag bei 65 % unter aktiver Therapie im Vergleich zu 54 % im Placeboarm; das entsprach einer Reduktion des Sterberisikos um relativ 28 % (HR 0,72; $p = 0,001$). Der Median für das Überleben ist in beiden Armen noch nicht erreicht. Mit Ausnahme von Patienten im Stadium IIIA profitierten alle Subgruppen von der adjuvanten Ipilimumab-Therapie. Auch beim metastasenfremden Überleben schnitten Patienten des Verumarms mit einer Risikoreduktion um relativ 24 % signifikant besser ab als Patienten im Placeboarm (HR 0,76; $p = 0,002$).

„In der adjuvanten Situation ist die Sicherheit der Therapie vorrangig“, betonte Eggermont. 45,4 % der Patienten erlebten schwere Nebenwirkungen vom Grad 3/4 unter der aktiven Therapie; 33 % brachen die Therapie wegen Nebenwirkungen ab. Die Rate schwerer immunbedingter Nebenwirkungen betrug 41,6 %. Drei Patienten starben an einer immunbedingten Kolitis, einer an einem Guillain-Barré-Syndrom. Als schwerwiegend bezeichnete Eggermont auch Hypophysitiden, die eine sehr lange bis lebenslange Hormonersatztherapie erforderlich machen.

Abschließend wertete Eggermont die adjuvante Ipilimumab-Gabe als wichtige neue Option für Hochrisiko-Melanompatienten im Stadium III. Auch Diskutant Olivier Michielin, Lausanne, Schweiz, bezeichnete die EORTC-Studie als wichtigen Meilenstein in der Melanombehandlung. Er wies jedoch auf die nicht unbeträchtliche Toxizität hin. Seiner Meinung nach sollte die Durchführung der Therapie daher auf erfahrene Zentren beschränkt bleiben.

Katharina Arnheim

Bericht vom ESMO Congress 2016, Kopenhagen, 7. bis 11. Oktober 2016

13640_PR]. „Berücksichtigt wurden Studiendaten zu neuroendokrinen Tumoren, zum Glioblastom, zu Sarkomen, Schilddrüsen-, Pankreas- Ovarial-, Kopf-Hals- und Urothelkarzinomen“,

so Kiesewetter. Sofern für die jeweiligen Therapien randomisierte Studiendaten vorlagen, habe sich die ESMO-MCBS auch bei diesen selteneren Tumoren als nützlicher Bewertungsmaßstab für die tägliche Praxis erwiesen, sagte Kiesewetter. „Die Untersuchungsergebnisse lassen den Schluss zu, dass sich die einfache zu handhabende Skala auch bei seltenen Tumorentitäten als wichtiges Werkzeug zur Bewertung neuer Behandlungsmöglichkeiten erweisen und Ärzte bei ihrer Therapieentscheidung maßgeblich unterstützen könnte“, betonte die Onkologin.

Erstlinientherapie mit Pembrolizumab: Hohe Ansprechraten bei Patienten mit NSCLC

Die Chemotherapie gilt seit Jahrzehnten als Goldstandard zur Behandlung der meisten Patienten mit fortgeschrittenem nichtkleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC). Allerdings sind die Überlebensraten der Betroffenen nach wie vor niedrig. Dass die Addition des gegen PD-1 („programmed cell death protein 1“) gerichteten Antikörpers Pembrolizumab zur Chemotherapie deutliche Verbesserungen für die Therapie bringen könnte, legen neue Daten aus der KEYNOTE-021-Studie nahe, die Corey Langer, Philadelphia, PA/USA, vorstellte [Lancet Oncol. 2016; 17(11):1497-508].

In die Kohorte G der Phase-II-Studie wurden 123 zuvor unbehandelte Patienten mit metastasierendem NSCLC ohne Plattenepithelhistologie und unabhängig vom PD-L1 („programmed cell death ligand 1“-Expressionslevel der Tumoren aufgenommen. „Unter der Therapie mit Pembrolizumab, Carboplatin und Pemetrexed konnte eine objektive Ansprechrate von 55 % im Vergleich zu 29 % unter der Chemotherapie allein beobachtet werden“, so der Hauptautor der Studie (Differenz: 26 %; 95 %-KI 9–42 %; $p = 0,0016$). Die Ansprechrate habe sich im Vergleich zum derzeitigen Behandlungsstandard damit nahezu verdoppelt. Zudem reduzierte sich im Pembrolizumab-Arm das Progressions- oder Mortalitätsrisiko gegenüber der alleinigen Chemotherapie signifikant (HR 0,53; 95 %-KI 0,31–0,91; $p = 0,012$). „Die vergleichsweise gut verträgliche Kombinationstherapie mit Pembrolizumab könnte somit in Zukunft eine wirksame Behandlungsoption für Patienten mit Chemotherapie-naivem, fortgeschrittenem nichtplatteneithelalem NSCLC werden“, so Langer.

Atezolizumab: Signifikanter Überlebensvorteil gegenüber Doxetaxel beim fortgeschrittenen NSCLC

Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC, deren Erkrankung während oder nach einer Zweit- oder Drittlinien-Chemotherapie fortgeschritten war, überleben unter einer Therapie mit Atezolizumab im Vergleich zu einer Therapie mit Doxetaxel im Median 4,2 Monate länger (13,8 vs. 9,6 Monate; HR 0,73; 95 %-KI 0,62–0,87; $p = 0,0003$). Dies hat Fabrice Barlesi, Marseille, Frankreich, zufolge, eine erste Analyse der multizentrischen, offenen und kontrollierten Phase-III-Studie OAK erbracht [Barlesi F et al. ESMO. 2016; Abstr LBA44]. Wie der Onkologe hinzufügte, war der beobachtete Überlebensvorteil unabhängig von der Höhe der PD-L1-Expression des Tumors oder dem histologischen Subtyp der Erkrankung. Nebenwirkungen, die unter Atezolizumab häufiger als unter Docetaxel auftraten, waren Muskel-Skelett-Schmerzen (11 vs. 4 %) und Juckreiz (8 vs. 3 %). Atezolizumab ist der erste und bislang einzige PD-L1-Bocker, unter dem für Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC gegenüber einer Chemotherapie ein signifikanter Überlebens-