

Malignes Melanom

Pembrolizumab steigert progressionsfreies Überleben

Patienten mit fortgeschrittenem malignem Melanom haben nach Ipilimumab-Versagen nur wenige Behandlungsoptionen. In klinischen Studien haben PD-1-Antikörper deutliche Erfolge gezeigt, so auch in KEYNOTE-002. Hier überlebten deutlich mehr Melanomapatienten ohne Krankheitsprogression, wenn sie mit Pembrolizumab behandelt wurden und nicht mit konventioneller Chemotherapie.

Lancet Oncol 2015; 16: 908–918

Pembrolizumab ist ein humanisierter monoklonaler Antikörper gegen das Oberflächenprotein Programmed Death 1 (PD-1). Er ist seit Juli 2015 in Europa zur Behandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierenden) Melanoms bei Erwachsenen zugelassen. PD-1 ist ein Rezeptor auf der Oberfläche der T-Zellen, seine Liganden sind PD-L1 und PD-L2. Physiologisch dient das Zusammenspiel von PD-1 und PD-L1 der Hemmung einer überschießenden Immunantwort. Aber auch Tumorzellen exprimieren häufig PD-L1, gerade beim malignen Melanom; das ermöglicht es ihnen, die Angriffe der zytotoxischen T-Zellen zu umgehen. Pembrolizumab setzt dort an: Es blockiert die Bindung von PD-1 an PD-L1 und PD-L2.

In die internationale, randomisiert-kontrollierte Phase-II-Studie KEYNOTE-002 schlossen A. Ribas und Kollegen 540 Erwachsene mit histologisch oder zytologisch bestätigtem, nicht resezierbarem, nicht lokal therapierbarem malignem Melanom des Stadiums III oder IV ein. Innerhalb von 24 Wochen nach mindestens 2-maliger Gabe von Ipilimumab mussten diese einen Krankheitsprogress nach RECIST-v1.1 (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors Version 1.1) aufweisen. Unerwünschte Wirkungen (UE) der Ipilimumab-Therapie mussten weitgehend abgeklungen sein; falls dafür eine Kortisontherapie nötig war, durfte diese nur noch bei 10 mg/d Prednison-Äquivalent liegen.

Die Studienteilnehmer wurden im Verhältnis 1 : 1 : 1 auf Pembrolizumab 2 mg/kg vs. Pembrolizumab 10 mg/kg (jeweils intravenös alle 3 Wochen) vs. eine Chemo-

therapie nach Wahl des Behandlers randomisiert, etwa Carboplatin und/oder Paclitaxel, Dacarbazin oder orales Temozolamid. Die Behandlung mit Pembrolizumab oder Chemotherapie erfolgte offen, die Pembrolizumab-Dosis war jedoch doppelt verblindet.

Höherer Anteil an Patienten mit progressionsfreiem Überleben

Die jetzt veröffentlichte zweite Interimsanalyse war für den Zeitpunkt nach 270 Ereignissen angesetzt, die das progressionsfreie Überleben durchbrechen (PFS-Ereignisse); diese Ereignisse bildeten den primären Endpunkt. Es wurde erwartet, dass 210 davon Sterbefälle sein würden und 60 im Krankheitsprogress bestehen. Die Sterberate der Patienten war deutlich niedriger als erwartet. Trotzdem wartete man den Zeitpunkt ab, bis ungefähr 210 Patienten verstorben waren. Mitte Mai 2014 war dies der Fall mit 215 Todesfällen und insgesamt 410 PFS-Ereignissen. Es gab also 195 überlebende Patienten mit Krankheitsfortschritt und einige noch ganz ohne Progress.

Basierend auf den 410 Ereignissen zeigte Pembrolizumab in beiden Dosen eine Verbesserung im primären Endpunkt: Die Hazard Ratio, ein PFS-Ereignis zu erleiden, lag bei 0,57 bzw. 0,50 für Pembrolizumab (2 bzw. 10 mg/kg), jeweils im Vergleich zur zytotoxischen Chemotherapie. Als sekundärer Endpunkt wurde der Anteil der Patienten mit PFS (also mit Überleben ohne Ereignis) nach 6 Monaten erfasst. Er lag unter Pembrolizumab 2 vs. 10 mg/kg vs. Chemotherapie bei 34 vs. 38 vs. 16%.

Nach 9 Monaten waren es 24 vs. 29 vs. 8%. Die mittlere Zeit des PFS betrug 5,4 vs. 5,8 vs. 3,6 Monate; Patienten unter Pembrolizumab lebten also länger ohne Krankheitsverschlechterung.



Pembrolizumab ist ein IgG4-κ-Immunglobulin zur Behandlung von nicht-resezierbaren oder metastasierenden Melanomen. Der Wirkstoff wird alle 3 Wochen als intravenöse Infusion verabreicht.

Weniger Nebenwirkungen

Die Verträglichkeit war ebenfalls unter Pembrolizumab besser: 11 bzw. 14% der Pembrolizumab-, aber 26% der Vergleichspatienten erlitten UE des Schweregrades 3 oder 4. Dies waren unter Pembrolizumab 2 mg/kg am häufigsten Fatigue, generalisiertes Ödem und Myalgie, unter Pembrolizumab 10 mg/kg Hypophyseninsuffizienz, Colitis, Diarrhoe, Appetitverlust, Hyponatriämie und Pneumonitis, unter den Chemotherapien Anämie, Fatigue, Neutropenie und Leukopenie. Die finale Auswertung von KEYNOTE-002 soll erfolgen, wenn 370 Patienten verstorben sind.

Fazit

Diese und vorangegangene Studiendaten bestätigen nach Meinung der Autoren die bemerkenswerte Wirkung der PD-1-Blockade bei Patienten mit fortgeschrittenem Melanom.

Simone Reisdorf, Erfurt