

Fortgeschrittenes/metastasiertes Melanom unter Pembrolizumab

## Gesamtüberleben: Die Hälfte überlebt median zwei Jahre

Pembrolizumab befindet sich neben Nivolumab in der Studienpipeline als ein Anti-PD1-Antikörper bei fortgeschrittenem Melanom. In der KEYNOTE-002-Studie zeigte Pembrolizumab ein signifikant verlängertes PFS gegenüber der Chemotherapie bei beherrschbarer Toxizität nach Vorbehandlung mit Ipilimumab (Ipi). Neue Resultate zeigten vielversprechende Daten zum Langzeitüberleben bei mit Ipi vorbehandelten und nicht vorbehandelten Patienten, welche unter bisherigen Therapien eine sehr kurze Lebenserwartung hatten,

Dr. med. Adil Daud, San Francisco, präsentierte Langzeit-Follow-up-Daten in einer gepoolten Analyse bei 655 Melanompatienten, die innerhalb der KEYNOTE-001-Studie behandelt wurden: Sowohl mit Ipilimumab (Ipi) vorbehandelte als auch nicht mit Ipi vorbehandelte Patienten erhielten Pembrolizumab in einem von drei Studienarmen (2 mg/kg alle 3 Wochen; 10 mg/kg alle 3 Wochen oder 10 mg/kg alle 2 Wochen), und zwar bis zur nicht akzeptierten Toxizität, Krankheitsprogression oder Entscheidung des Prüf arztes. Bei ausgewählten Patienten konnte die Therapie auch nach der initialen radiografischen Progression fortgeführt werden. Das Ansprechen wurde alle 12 Wochen geprüft. Bezüglich ihres Überlebens wurden die Patienten alle 3 Monate nach Therapieabbruch beobachtet. Primärer Endpunkt dieser Studienanalyse war die objektive Ansprechr ate (ORR) nach RECIST v1.1 durch ein Prüfzentrum; sekundäre Endpunkte waren PFS, OS, und die Ansprechdauer (DOR).

### Resultate:

**medianes PFS: 5,2 Monate, medianes 2-Jahres-OS: 50%**

Von den 655 eingeschlossenen Patienten waren 342 Ipi-vorbehandelt, 313 Ipi-naiv (nicht vorbehandelt). Die mittlere Beobachtungsdauer betrug 14,8 Monate (7,5–29). Zum Analysezeitpunkt waren noch 217 (33%) in der Therapie.

Pembrolizumab ist in den USA unter dem Handelsnamen Keytruda® als erste Anti-PD1-Therapie bei nicht resektablem oder metastasiertem Melanom nach Vorbehandlung mit Ipilimumab oder einem BRAF-Hemmer (sofern BRAF-V600-Mutation) sowie bei vorbehandeltem fortgeschrittenem/metastasiertem NSCLC bereits zugelassen.

- ▲ Die ORR betrug 34% (29% Ipi-vorbehandelt, 38% Ipi-naive Pat.). Es ergab sich eine Rate kompletter Remission von 6%.
- ▲ Die mediane Zeit bis zum Ansprechen betrug 2,8 Monate (1,6–19,3).
- ▲ In 80% bestand ein Therapieansprechen zum Zeitpunkt der Analyse, die mittlere Ansprechdauer konnte noch nicht ermittelt werden.
- ▲ Das mediane PFS betrug 5,2 Monate (95%-KI: 3,6–5,5) (Ipi-vorbehandelt: 4,9 Monate; Ipi-naiv: 5,4 Monate [3,1–6,9]).
- ▲ Die PFS-Raten bei 6 und 12 Monaten waren 44% und 34% (41% und 32% Ipi-vorbehandelt, 47% and 36% Ipi-naiv).
- ▲ Die 1-Jahres-OS-Rate betrug 67% (63% Ipi-vorbehandelt, 71% Ipi-naiv);

▲ Die 2-Jahres-OS-Rate war 50% (46% Ipi-vorbehandelt, 53% Ipi-naiv). Gesamthaft war die Therapie sehr gut verträglich, nur 14% der Patienten erlitten Grad-3-/4-Nebenwirkungen, es kam zu keinem therapiebezogenen Todesfall. In den randomisierten therapeutischen Gruppen zeigten sich keine signifikanten Unterschiede bezüglich Wirksamkeit und Sicherheit zwischen den geprüften Dosis-schemata.

Der Studienleiter folgerte, dass Pembrolizumab bei metastasiertem Melanom eine deutliche und dauerhafte Wirkung mit vielversprechenden Hinweisen für ein Langzeitüberleben aufweist, dies sowohl bei Ipilimumab-vorbehandelten als auch nicht vorbehandelten Patienten. Die derzeitigen Studienresultate der KEYNOTE-001-Studie bestätigen, so Daud, dass weitere klinische Studien bei Melanompatienten unter anderen Regimen sinnvoll sind. Zu prüfen ist dabei insbesondere die Erstlinientherapie. ■

Bärbel Hirrle

Quelle:

Daud A.: Long-term efficacy of pembrolizumab (pembro; MK-3475) in a pooled analysis of 655 patients (pts) with advanced melanoma (MEL) enrolled in KEYNOTE-001. ASCO Annual Proceedings 2015; abstract # 9005.

### Die «Keytruda-Story» am Produktionsstandort Schachen (LU)

Wer hätte das am Produktionsstandort Schachen im Luzerner Entlebuch je gedacht? Von hier aus gelang der Werthenstein BioPharma GmbH der Direkteinstieg des zukunftssträchtigen Immuntherapeutikums Pembrolizumab des Pharmaherstellers MSD in den amerikanischen Markt der Onkologika. Produziert wird der Wirkstoff hier und heute, bevor er via Irland zur pharmazeutischen Weiterverarbeitung in die Vereinigten Staaten fliegt ...

Alles begann mit der präklinischen Entwicklung des Wirkstoffs und der folgenden KEYNOTE-Studie, die den PD-1-Hemmer mit dem älteren CTLA4-Hemmer Ipilimumab bei Melanompatienten verglich. Pembrolizumab wurde dabei zur «Breakthrough-Medication», wie die Amerikaner dies nennen. Dabei stand das Medikament gerade in der Studienphase I mit ersten Ergebnissen im April 2013. Die amerikanische FDA liess Pembrolizumab aufgrund der beeindruckenden Ansprechr ate und -dauer im September 2014 im beschleunigten Verfahren unter dem Handelsnamen Keytruda® zu.

Vertreter der US-Zulassungsbehörde reisten gespannt ins Werk im idyllischen Entlebuch, wo alles begann, und inspizierten das Biotechnikum. Alles perfekt, Ergebnis war die offizielle Lizenz der Medikamentenproduktion für den amerikanischen Markt.

Die klinische Entwicklung bescherte den Mitarbeitern in der Folge attraktive Neubauten, neueste Technologien auf dem Firmenareal und neue hoch qualifizierte Kollegen aus dem In- und Ausland.

So hofft man auf weitere Entwicklungschancen - und nicht zuletzt am Firmensitz im unweiten Luzern auf die Zulassung auch der Swissmedic ...

hir

Quelle: Medienevent von Merck Sharp & Dohme, Schachen (LU), 12.5.2015.