

## Pembrolizumab versus Ipilimumab beim fortgeschrittenen malignen Melanom

Schachter J et al. Pembrolizumab versus ipilimumab for advanced melanoma: final overall survival results of a multicentre, randomised, open-label phase 3 study (KEYNOTE-006). *Lancet* 2017; 390: 1853 – 1862

**Die Immuntherapie mit Checkpoint-Inhibitoren, die wichtige Schaltstellen der Immuntoleranz hemmen, ist ein wesentlicher Bestandteil in der Behandlung von Patienten mit malignem Melanom. Zwei Checkpoints werden aktuell beim Melanom mit Erfolg therapeutisch blockiert: das CTLA- und das PD-1. Während Pembrolizumab an den PD-1 (programmed cell death-1) -Rezeptor bindet, blockiert Ipilimumab das CTLA-4-Protein (Cytotoxic T-Lymphocyte Antigen 4). Die Wirksamkeit beider Therapeutika haben J. Schachter vom Sheba Medical Center in Tel Aviv, Israel, sowie Kollegen weltweit in der groß angelegten KEYNOTE-006-Studie zum ersten Mal direkt miteinander verglichen.**

Bereits die Zwischenauswertungen der KEYNOTE-006-Studie deuteten eine Überlegenheit von Pembrolizumab gegenüber Ipilimumab in Bezug auf progressionsfreies Überleben und Gesamtüberleben mit weniger schweren behandlungsbedingten Nebenwirkungen beim fortgeschrittenen malignen Melanom an. Die finale Auswertung dieser Studie bestätigt einen anhaltenden Überlebensvorteil unter Pembrolizumab-Monotherapie im Vergleich zu Ipilimumab bei Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasierendem malignem Melanom.

KEYNOTE-006 ist eine multizentrische, unverblindete, randomisierte Phase-III-Studie. Sie untersucht Pembrolizumab im Vergleich zu Ipilimumab bei Patienten mit nicht resezierbarem, fortgeschrittenem malignem Melanom (Stadium III oder IV), die keine oder höchstens eine vorangegangene systemische Therapie

erhalten haben. Im Zeitraum von September 2013 bis März 2014 wurden an 87 Zentren in 16 Ländern weltweit 834 Patienten in diese Studie eingeschlossen. Sie wurden randomisiert im Verhältnis 1:1:1 einer der folgenden Studienarme zugeordnet:

- 279 Patienten für die Therapie mit 10 mg/kg Pembrolizumab i. v. alle 2 Wochen
- 277 Patienten für die Therapie mit 10 mg/kg Pembrolizumab i. v. alle 3 Wochen
- 278 Patienten für die Therapie mit 3 mg/kg Ipilimumab i. v. alle 3 Wochen (insgesamt 4 Zyklen)

Insgesamt wurden 811 Patienten behandelt. Primärer Endpunkt der Studie war das Gesamtüberleben, das als Zeitraum von der Randomisierung bis zum Tod definiert war. Weiterhin wurden das progressionsfreie Überleben sowie die Gesamtansprechrate analysiert.

### Ergebnisse

Die durchschnittliche Therapiephase dauerte 28,1 Wochen für die 2-wöchige Pembrolizumab-Gabe, 24 Wochen für die 3-wöchige Pembrolizumab-Gabe und 9 Wochen für die Therapie mit Ipilimumab. Für die finale Auswertung betrug das mediane Follow-up 22,9 Monate, währenddessen insgesamt 383 Patienten starben. Schon in der primären Analyse hatte die Therapie mit Pembrolizumab zu einem besseren progressionsfreien und Gesamtüberleben geführt – bei geringeren Raten an Nebenwirkungen vom Grad 3–5. In der finalen Analyse wurden die medianen Werte der Gesamtüberlebenszeit während der Follow-up-Phase noch in keiner der beiden Pembrolizumab-Gruppen erreicht. In der Ipilimumab-Gruppe hingegen betrug sie 16 Monate. Die 24-monatige Gesamtüberlebenszeit war in beiden Pembrolizumab-Gruppen jeweils 55%, in der Ipilimumab-Gruppe hingegen 43%. Das mediane progressionsfreie Überleben ist unter der zweiwöchentlichen Gabe von Pembrolizumab mit 31% doppelt so lange wie unter Ipilimumab (14%) und die Ansprechraten waren unter dem PD-1- gegenüber dem CTLA-4-Antikörper beinahe verdreifacht.

### FAZIT

Pembrolizumab führt, unabhängig vom Dosierungsschema, zu einem längeren Gesamtüberleben im Vergleich zu Ipilimumab. Diese Ergebnisse bestätigen, in Verbindung mit der auch geringeren Toxizität von Pembrolizumab, dass der PD-1-Antikörper Pembrolizumab der derzeitige Therapiestandard bei Patienten mit metastasiertem Melanom sein sollte.

Dr. Claudia Bauer-Kemeny, Heidelberg