

Fortgeschrittenes Melanom: PD-1-Inhibitor bewährt sich über fünf Jahre

Die 5-Jahres-Daten der KEYNOTE-001 Studie bestätigen die langfristige Antitumoraktivität und Verträglichkeit von Pembrolizumab bei fortgeschrittenem Melanom.

Die KEYNOTE-001-Studie ist die bisher längste Nachbeobachtung von Patienten unter dem PD-1-Inhibitor Pembrolizumab: Unter Pembrolizumab lebten 34 % der Patienten der gesamten Studienpopulation und 41 % der therapienaiven Patienten mindestens fünf Jahre. Im Median lag die Überlebensdauer bei 23,8 beziehungsweise 38,6 Monaten. Fünf Jahre lang progressionsfrei blieben 21 % der Patienten aus der gesamten Studienpopulation und 29 % der bisher unbehandelten Patienten. Das mediane progressionsfreie Überleben betrug 8,3 beziehungsweise 16,9 Monate.

In der Gesamtpopulation hatten 16 % ein vollständiges Ansprechen und 24 % ein partielles Ansprechen erreicht. Von

den therapienaiven Patienten erreichten 25 % ein vollständiges Ansprechen und 27 % ein partielles Ansprechen. Bei 89 % beziehungsweise 92 % der Patienten mit vollständigem Ansprechen hielt dieses zum Zeitpunkt der Auswertung noch an.

Vier Patienten mit vorherigem vollständigem Ansprechen, bei denen das Melanom während der Studie progredient war, erhielten anschließend einen zweiten Pembrolizumab-Zyklus. Jeweils einer dieser Patienten erreichte ein vollständiges Ansprechen beziehungsweise ein partielles Ansprechen.

655 Patienten im Alter von 18 Jahren mit fortgeschrittenem oder metastasiertem Melanom wurden in KEYNOTE-001 eingeschlossen. Davon waren 151 bisher

unbehandelt und 496 vorbehandelt. Die Patienten erhielten alle drei Wochen Pembrolizumab (2 mg/kg), alle drei Wochen Pembrolizumab (10 mg/kg) oder alle zwei Wochen Pembrolizumab (10 mg/kg) bis zum Fortschreiten der Erkrankung, Auftreten intolerabler Toxizitäten oder bis zur Entscheidung des Patienten oder des Studienarztes zum Therapieabbruch. Die mediane Beobachtungsdauer betrug 55 Monate.

Therapiebedingte Nebenwirkungen traten bei 86 % der Patienten auf und führten bei 7,8 % zum Studienabbruch, 17 % der Patienten hatten therapiebedingte Nebenwirkungen von Grad 3–4.

Fazit: Pembrolizumab erwies sich sowohl in der Gesamtgruppe aller Patienten aus KEYNOTE-001 sowie bei therapienaiven Patienten als eine über fünf Jahre wirksame Option zur Therapie des fortgeschrittenen Melanoms. *Judith Neumaier*

Hamid O et al. Five-year survival outcomes for patients with advanced melanoma treated with pembrolizumab in KEYNOTE-001. *Ann Oncol.* 2019; <http://doi.org/c73m>

Dabrafenib beim Melanom: Langfristiger Nutzen für alle Subgruppen

Die Kombination aus Dabrafenib plus Trametinib konnte in der COMBI-AD-Studie bei Patienten mit reseziertem Melanom mit BRAF-V600-Mutation im Stadium III das rezidivfreie Überleben im Vergleich zu Placebo signifikant verbessern. Nun wurden neue Daten dazu vorgestellt.

Die COMBI-AD-Studie war die erste Studie, in der die Kombination eines BRAF-Inhibitors mit einem MEK-Inhibitor als adjuvante Therapie bei Patienten mit vollständig reseziertem Melanom mit BRAF-V600-Mutation im Stadium III untersucht wurden. Die primäre Analyse nach einer medianen Beobachtung über 34 beziehungsweise 33 Monate ergab eine Rate für das rezidivfreie 3-Jahres-Überleben von 58 % unter der Kombinationstherapie und 39 % unter Placebo (Hazard Ratio [HR] 0,57; $p = 0,0006$).

Ziel der neuen Analyse war unter anderem, abzuschätzen, wie viele Patienten langfristig rezidivfrei bleiben. Über drei

beziehungsweise vier Jahre war dies bei 59 % beziehungsweise 54 % der Patienten unter Dabrafenib plus Trametinib und 40 % beziehungsweise 38 % der Patienten unter Placebo der Fall (HR 0,49). Das fernmetastasenfreie Überleben fiel ebenfalls zugunsten von Dabrafenib plus Trametinib aus (HR 0,53). Als geheilt galten 54 % der Patienten unter Dabrafenib plus Trametinib im Vergleich zu 37 % unter Placebo.

Die Subgruppenanalyse zeigte, dass der Behandlungsvorteil hinsichtlich des rezidivfreien Überlebens unter Dabrafenib plus Trametinib in allen Gruppen vergleichbar war, unabhängig von Baselinecharakteristika wie Krankheitssta-

dium, Knötchenmetastasierung oder Ulzerationen.

870 der Patienten mit reseziertem Melanom mit BRAF-V600-Mutation im Stadium III hatten in dieser Phase-III-Studie randomisiert zwölf Monate lang Dabrafenib plus Trametinib oder Placebo erhalten. Zum Zeitpunkt dieser Auswertung erhielt kein Patient mehr die Therapie. Die mediane Beobachtungsdauer lag bei 44 Monaten unter Dabrafenib plus Trametinib und 42 Monaten unter Placebo.

Fazit: Die längere Nachbeobachtung bestätigt den Nutzen von Dabrafenib plus Trametinib hinsichtlich des rezidivfreien Überlebens. Die Subgruppenanalyse legte den Schluss nahe, dass die Patienten von Dabrafenib plus Trametinib unabhängig von den Baselinecharakteristika profitierten. *Judith Neumaier*

Hauschild A et al. Longer Follow-Up Confirms Relapse-Free Survival Benefit With Adjuvant Dabrafenib Plus Trametinib in Patients With Resected BRAF V600—Mutant Stage III Melanoma. *J Clin Oncol.* 2018; 36: 3441–9