

05. Juni 2018

---

## 5-Jahres-Daten der KEYNOTE-001 Studie bestätigen langanhaltenden Überlebensvorteil durch Pembrolizumab beim malignen Melanom – behandlungsnaive Patienten profitieren besonders

**Im Rahmen des 54. Jahreskongresses der American Society of Clinical Oncology (ASCO) in Chicago/IL (USA) wurden erstmals 5-Jahresdaten aus der internationalen, unverblindeten Phase-Ib-Studie KEYNOTE-001 im Rahmen einer Poster-Session vorgestellt (1). Die Studie untersucht die Sicherheit und Wirksamkeit von Pembrolizumab (KEYTRUDA®) in verschiedenen Kohorten von Patienten mit fortgeschrittenen soliden Tumoren, unter anderem bei 655 Patienten mit malignem Melanom. Die aktuellen Daten belegen einen anhaltenden Überlebensvorteil für alle Melanom-Patienten, der für behandlungsnaive Patienten besonders ausgeprägt ist.**

Pembrolizumab ist als Monotherapie zur Behandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierenden) Melanoms bei Erwachsenen zugelassen. In der Keynote-001-Studie hatten vorbehandelte oder zuvor unbehandelte (n=151) Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasiertem malignem Melanom Pembrolizumab 2 mg/kg KG oder 10 mg/kg KG alle 3 Wochen oder 10 mg/kg KG alle 2 Wochen erhalten (die empfohlene Dosis gemäß Fachinformation beträgt 2 mg/kg KG alle 3 Wochen). Die Patienten wurden bis zum Fortschreiten der Krebserkrankung oder bis zum Auftreten einer nicht zumutbaren Toxizität mit dem Immun-Checkpoint-Inhibitor behandelt.

Nach einer medianen Follow-up-Zeit von 55 Monaten befanden sich 35 Patienten noch immer unter der Therapie mit Pembrolizumab. 569 (87%) hatten die Behandlung abgebrochen, meist wegen Progress (42%). 63% der Patienten waren zum Zeitpunkt des Datenschnitts (1. September 2017) verstorben (54% der zuvor unbehandelten Patienten). Die geschätzte 5-Jahres-Überlebensrate betrug 34% bezogen auf alle Patienten und 41% bezogen auf die behandlungsnaiven. Die 5-Jahres-Überlebensdaten waren damit den 4-Jahresdaten (38% and 48%) sehr ähnlich. Die Gesamtansprechrate (ORR) betrug 41% für alle Patienten und 52% für die behandlungsnaiven.

Als mediane Überlebenszeiten wurden 23,8 Monate für alle Patienten und 38,6 Monate für die behandlungsnaiven dokumentiert, das mediane progressionsfreie Überleben (PFS) betrug 8,3 Monate bzw. 16,9 Monate. Bei den Patienten, die auf die Behandlung ansprachen, war die Response in den meisten Fällen langanhaltend. Bei 73% aller Responder und 82% der behandlungsnaiven Responder war noch kein Progress aufgetreten. Die mittlere Dauer des Ansprechens war noch nicht erreicht, die längste beobachtete Response betrug 66 Monate.

Behandlungsassoziierte Nebenwirkungen traten bei 86% der Patienten auf, davon in 17% der Fälle Nebenwirkungen von Grad 3/4. Doch nur 8% der Patienten brachen die Behandlung aufgrund von Nebenwirkungen ab. Langzeittoxizitäten wurden nicht beobachtet.

Eine Untersuchung auf Biomarker, die 18 Gene für die Antigenpräsentation, die Chemokin-Expression, die zytolytische Aktivität und die adaptive Immunresistenz adressierte, ergab eine Assoziation zwischen dem

verwendeten 18-Gen-Score und dem Ansprechen auf Pembrolizumab. Die Assoziation war unabhängig davon, ob die Patienten vorbehandelt waren oder nicht.

Bei 4 Patienten, die nach dem Erreichen einer kompletten oder partiellen Remission die Behandlung unterbrochen hatten und nach einer Beobachtungsphase erneut Pembrolizumab erhielten, ergaben sich Hinweise auf eine mögliche zusätzliche Antitumoraktivität durch die erneute Behandlung.

Zusammenfassend zeigen die beim ASCO vorgestellten Daten der Keynote-001-Studie, dass eine Behandlung mit Pembrolizumab bei Patienten mit fortgeschrittenem malignen Melanom zu einer 5-Jahresüberlebensrate von 34% führt, bei zuvor unbehandelten Patienten sogar von 41% – bei akzeptabler Tolerabilität. Dies bestätigt nach Ansicht der Autoren erneut die dauerhafte Antitumoraktivität und Verträglichkeit einer Behandlung mit dem Checkpoint-Inhibitor bei Patienten mit fortgeschrittenem Melanom. Es handelt sich bei den beim ASCO präsentierten Ergebnissen um die längsten Follow-up-Daten, die jemals für Pembrolizumab bei einer Tumorentität erhoben wurden.

*red*

*Quelle: ASCO 2018*

#### *Literatur:*

*(1) Hamid O et al. 5-year survival outcomes in patients (pts) with advanced melanoma treated with pembrolizumab (pembro) in KEYNOTE-001. J Clin Oncol 36, 2018 (suppl; abstr 9516)*