

01. Juni 2020

KEYNOTE-054-Studie: Adjuvante Therapie mit Pembrolizumab verbessert beim Melanom auch im verlängerten Follow-up das RFS

Die adjuvante immunonkologische Therapie mit Pembrolizumab (KEYTRUDA[®]) verbessert auch nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 3 Jahren die Prognose von Patienten mit einem komplett resezierten Melanom im Stadium III und hohem Rezidivrisiko erheblich. Der PD-1-Inhibitor verlängerte in der EORTC 1325-MG/KEYNOTE-054-Studie das rezidivfreie Überleben (RFS) in der Gesamtpopulation und in allen Subgruppen, wobei der absolute Unterschied zwischen den Therapiearmen von etwa 20% auch im Langzeitverlauf erhalten blieb. Dies zeigen aktuelle Ergebnisse der Studie, die beim virtuellen Jahreskongress der ASCO 2020 im Rahmen einer Oral Presentation von Prof. Dr. Alexander Eggermont, Utrecht, Niederlande, vorgestellt wurden (1).

Pembrolizumab ist als Monotherapie seit 2018 – neben dem bewährten Einsatz in der fortgeschrittenen Situation – auch zur adjuvanten Behandlung des Melanoms im Tumorstadium III mit Lymphknotenbeteiligung nach vollständiger Resektion bei Erwachsenen zugelassen (2). Die Hauptauswertung der zulassungsrelevanten randomisierten Studie EORTC 1325-MG/KEYNOTE-054 nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 1,25 Jahren hatte für die Intention-to-treat (ITT)-Population (n=1.019) ergeben, dass eine Monotherapie mit Pembrolizumab bei Patienten mit komplett reseziertem Hochrisiko-Melanom im Tumorstadium III im Vergleich zu einer Placebo-Behandlung mit einem signifikant besseren RFS assoziiert war (RFS-Rate 71,4% vs. 53,20%; HR für Rückfall oder Tod 0,57; $p < 0,0001$) (3).

Auf dem ASCO Virtual 2020 stellte Eggermont nun neue Daten zum RFS nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 3 Jahren vor (Datenschnitt 30.09.2019). Zu diesem Zeitpunkt waren 474 RFS-Ereignisse eingetreten. Die Verbesserung des RFS durch Pembrolizumab konnte bestätigt werden und, wie Eggermont betonte, blieb die bereits in der Hauptanalyse dokumentierte absolute Differenz der RFS-Rate zwischen beiden Behandlungsarmen von rund 20% auch im Langzeitverlauf uneingeschränkt erhalten und zeigte sich weiterhin unabhängig vom Grad der PD-L1-Expression. So betrug das 3-Jahres-RFS unter Pembrolizumab in der Gesamtpopulation 64% gegenüber 44% unter Placebo (HR=0,56), bei den PD-L1-positiven Patienten 65% vs. 46% (HR=0,57) und bei den PD-L1-negativen Patienten 57% vs. 33% (HR=0,45). Das „Delta“ zwischen Therapie- und Placebo-Arm erwies sich auch weiterhin als unabhängig vom Stadium der Tumorerkrankung (Stadium IIIA: HR=0,50; Stadium IIIB: HR=0,56; Stadium IIIC: HR=0,57), wenngleich Patienten im frühen Stadium IIIA erwartungsgemäß ein deutlich besseres 3-Jahres-RFS hatten (81,2% vs. 66,3%) als Patienten in Stadium III B (65,7% vs. 47,0%) bzw. IIIC (54,3% vs. 32,3%).

Eggermont wies darauf hin, dass interessanterweise Patienten mit BRAF-mutierten Tumoren (n=440) mit einem absoluten Unterschied von 25% zwischen den Behandlungsarmen (3-Jahres-RFS 62,0% vs. 37,1%; HR=0,51) deutlich stärker von der Immuntherapie profitierten als Patienten mit BRAF-Wildtyp-Tumoren mit einem Delta von 15% (3-Jahres-RFS 61,8% vs. 46,5%; HR=0,66).

Unter dem Einfluss von Pembrolizumab war auch die kumulative Inzidenz von Fernmetastasen als erste Manifestation eines Rezidivs im Verum-Arm deutlich reduziert. Nach 3 Jahren hatten 22,3% der mit dem PD-1-Inhibitor behandelten Patienten Fernmetastasen entwickelt gegenüber 37,3% der Patienten aus dem Placebo-Arm (HR=0,55). Dies lasse bereits eine Tendenz im Hinblick auf den noch auszuwertenden sekundären Endpunkt

Fernmetastasen-freies Überleben (DMFS) erahnen, wenngleich die Daten derzeit nicht reif für die Auswertung seien, so Eggermont.

Pembrolizumab blieb auch im Langzeitverlauf eine verträgliche Medikation. Wie Eggermont konstatierte, traten Nebenwirkungen ab Grad 3 nur in 7,7% der Fälle auf (Placebo 0,6%). Die unter Pembrolizumab auftretenden Nebenwirkungen aller Grade (37,7%) würden zudem von leichteren immunassoziierten endokrinen Nebenwirkungen (meist Schilddrüsen-bedingt) dominiert, die klinisch ohne große Bedeutung seien. Eggermont erinnerte in diesem Zusammenhang daran, dass das Auftreten von immunassoziierten Nebenwirkungen unter Pembrolizumab sogar mit einem besseren PFS assoziiert sei (HR=0,61) (4) und deshalb nicht grundsätzlich negativ zu betrachten sei.

Dr. rer. nat. Claudia Schöllmann

Quelle: ASCO20 Virtual

Literatur:

(1) Eggermont AM et al. Pembrolizumab versus placebo after complete resection of high-risk stage III melanoma: new recurrence-free survival results from the EORTC 1325-MG/Keynote 054 double-blinded phase III trial at three-year median follow-up. ASCO20 Virtual, [Abstract 10000](#) und Oral Presentation.

(2) Fachinformation KEYTRUDA[®], aktueller Stand.

(3) Eggermont AM et al. *N Engl J Med* 2018;375:1845-55.

(4) Eggermont AM et al. *JAMA Oncology* 2020;6:519-27.