

## Melanom im Stadium III: Pembrolizumab verlängert rezidivfreies Überleben

Eggermont AMM et al. Adjuvant Pembrolizumab versus Placebo in Resected Stage III Melanoma. N Engl J Med 2018; 378: 1789 – 1801

Durch die jüngste Entwicklung von aktiven Wirkstoffen wie Ipilimumab und Pembrolizumab stehen effektive adjuvante Therapieoptionen zur Behandlung von fortgeschrittenen Melanomen zur Verfügung. A. M. M. Eggermont et al. haben im Rahmen einer Studie das rezidivfreie Überleben von Patienten mit einem resezierten Hochrisiko-Melanom des Stadiums III verglichen, die adjuvant den PD-1-Inhibitor Pembrolizumab oder Placebo erhalten hatten.

Die randomisierte, doppelblinde, industriefinanzierte Phase-III-Studie fand an 123 medizinischen Zentren in 23 Ländern statt. Während der Zeitspanne zwischen August 2015 und November 2016 wurden 1019 Patienten nach dem Zufallsprinzip in 2 Gruppen aufgeteilt. Eine Gruppe erhielt alle 3 Wochen intravenös 200 mg Pembrolizumab (n=514) und eine weitere Gruppe Placebo (n=505), und zwar insgesamt 18 Dosen (ca. 1 Jahr) oder bis zum Auftreten eines Rezidivs bzw. inakzeptabler toxischer Effekte. Als primären Endpunkt wählten die Autoren das rezidivfreie Überleben innerhalb der gesamten „Intention-to-Treat“-Population sowie einer Subpopulation von Patienten mit PD-L1-positiven Tumoren. Zudem protokollierten sie das Auftreten von unerwünschten Ereignissen.

### Ergebnisse

Die Nachbeobachtung der Patienten erstreckte sich im Median über 15 Monate. 70 von 509 Patienten (13,8%) der Pembrolizumab-Gruppe brachen die Behandlung aufgrund eines unerwünschten Ereignisses ab. Bei 66 Patienten (13,0%) war die Medikation der Grund dafür. Innerhalb der Placebo-Gruppe beendeten 11 von 502 Patienten (2,2%) die Studienteilnahme ebenfalls wegen eines uner-

wünschten Ereignisses, wobei im Fall von 8 Patienten (1,6%) das Ereignis auf die Placebogabe zurückzuführen war. 109 Patienten unter Pembrolizumab (21,4%) setzten die Studienmedikation aufgrund eines Krankheitsrückfalls ab, unter Placebo war dies bei 179 Patienten (35,7%) der Fall. „Intention-to-Treat“-Population: Die Autoren konnten zeigen, dass Pembrolizumab im Vergleich zu Placebo mit einem signifikant längeren rezidivfreien Überleben einhergeht (1-Jahres-Raten des rezidivfreien Überlebens 75,4 vs. 61,0%; Hazard Ratio [HR] für Rezidive oder Tod 0,57). Innerhalb der Subpopulation von 853 Patienten, die PD-L1-positive Tumoren aufwiesen, betrug die 1-Jahres-Rate des rezidivfreien Überlebens in der Pembrolizumab-Gruppe 77,1% und in der Placebo-Gruppe 62,6% (HR 0,54;  $p < 0,001$ ). Jeweils 77,8% der Studienteilnehmer, die mit Pembrolizumab behandelt worden waren, zeigten mit diesem Behandlungsregime in Zusammenhang stehende unerwünschte Ereignisse gegenüber 66,1% der Patienten aus der Placebo-Gruppe. Entsprechende Ereignisse der Grade 3–5 waren bei jeweils 14,7 und 3,4% zu verzeichnen. Innerhalb der Pembrolizumab-Gruppe kam es zu 1 behandlungsbezogenen Todesfall.

### FAZIT

Patienten mit Hochrisiko-Stadium-III-Melanomen, die im Abstand von 3 Wochen bis zu 1 Jahr lang Pembrolizumab erhalten hatten, zeigten gegenüber Patienten aus der Placebo-Gruppe ein signifikant längeres rezidivfreies Überleben. Das Sicherheitsprofil des PD-1-Inhibitors entsprach demjenigen aus früheren Untersuchungen.

Dr. Frank Lichert, Weilburg