

# **Imunoterapia v liečbe malígneho melanómu**

**MUDr. Godál Róbert**

**Národný onkologický ústav Bratislava**

# Vyhlásenie o konflikte záujmov autora

- Nemám potenciálny konflikt záujmov
- Deklarujem nasledujúci konflikt záujmov

Forma finančného prepojenia	Spoločnosť
Participácia na klinických štúdiách/firemnom grante	
Nepeňažné plnenie (v zmysle zákona)	
Prednášajúci	MSD, Novartis, Behringer Ingelheim
Akcionár	
Konzultant/odborný poradca	
Ostatné príjmy (špecifikovať)	

Podľa UEMS (upravené v zmysle slovenskej legislatívy)

Táto prezentácia vznikla za podpory spoločnosti MSD

**Prednášku podporila spoločnosť  
MSD**

# Metastatický melanóm

Imunoterapia na báze PD1± CTLA4 blokády je preferovaná systémová liečba v 1. línii bez ohľadu na BRAF status

**ESMO** GOOD SCIENCE  
BETTER MEDICINE  
BEST PRACTICE

**ANNALS OF ONCOLOGY**  
driving innovation in oncology

**SPECIAL ARTICLE**

**ESMO consensus conference recommendations on the management of metastatic melanoma: under the auspices of the ESMO Guidelines Committee**

U. Keilholz<sup>1\*</sup>, P. A. Ascierto<sup>2</sup>, R. Dummer<sup>3</sup>, C. Robert<sup>4,5</sup>, P. Lorigan<sup>6</sup>, A. van Akkooi<sup>7</sup>, A. Arance<sup>8</sup>, C. U. Blank<sup>9</sup>, V. Chiarion Sileni<sup>10</sup>, M. Donia<sup>11,12</sup>, M. B. Faries<sup>13</sup>, C. Gaudy-Marqueste<sup>14</sup>, H. Gogas<sup>15</sup>, J. J. Grob<sup>14</sup>, M. Guckenberger<sup>16</sup>, J. Haanen<sup>9</sup>, A. J. Hayes<sup>17</sup>, C. Hoeller<sup>18</sup>, C. Lebbé<sup>19,20</sup>, I. Lugowska<sup>21</sup>, M. Mandalà<sup>22</sup>, I. Márquez-Rodas<sup>23</sup>, P. Nathan<sup>24</sup>, B. Neyns<sup>25</sup>, R. Olofsson Bagge<sup>26,27,28</sup>, S. Puig<sup>29,30,31</sup>, P. Rutkowski<sup>32</sup>, B. Schilling<sup>33</sup>, V. K. Sondak<sup>34</sup>, H. Tawbi<sup>35</sup>, A. Testori<sup>36</sup> & O. Michielin<sup>37</sup>

## *Targeted versus immunotherapy for the first-line treatment of metastatic melanoma*

**1. In patients with BRAF-mutated metastatic melanoma, which treatment should be used as first option: targeted therapy or immunotherapy?** Immunotherapy induces durable clinical responses in 45%–50% of patients but often

**Recommendation 1.1.** 'Current treatment decisions need to be individualised to the patient and should be based on treatment goals (short-term benefit versus long-term benefit) as well as clinical characteristics [lactate dehydrogenase (LDH), organs involved, performance status (PS), tumour burden, disease progression kinetics], comorbidities and patient preference. Patients for whom immunotherapy can be delivered for the first few months should be considered for immunotherapy first, as it may provide very long-term disease control even after stopping the treatment.

Level of evidence: IV

Strength of recommendation: C

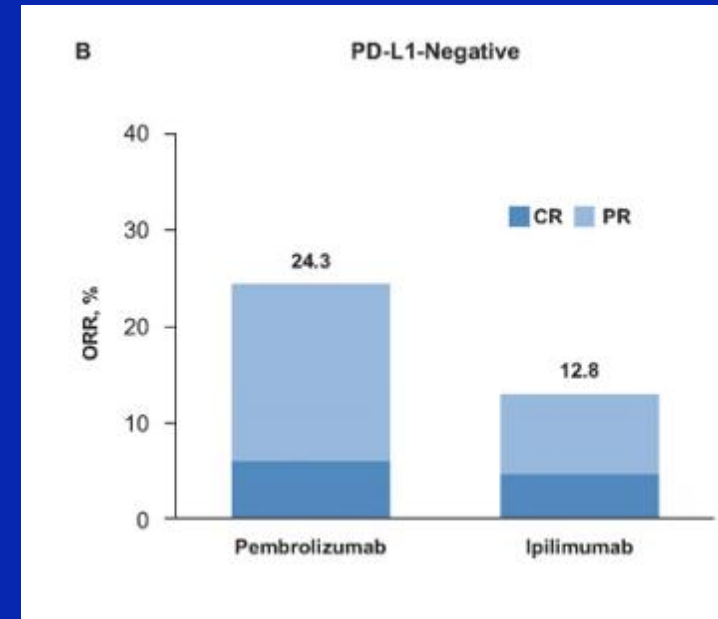
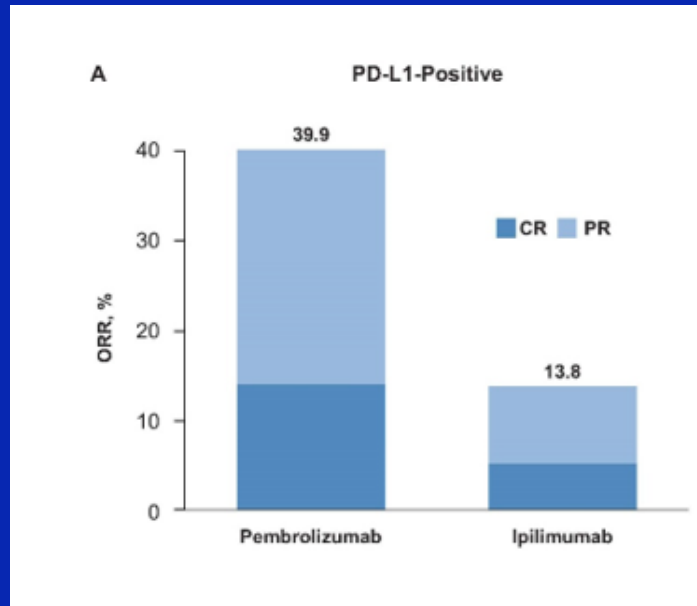
Level of consensus: 93% (25) yes, 7% (2) no (27 voters)

# Expresia PD-L1 buniek melanómu: nie je relevantný prediktívny biomarker v rozhodovaní o systémovej liečbe

Outcomes by line of therapy and programmed death ligand 1 expression in patients with advanced melanoma treated with pembrolizumab or ipilimumab in KEYNOTE-006: A randomised clinical trial

22C3 antibody

## KEYNOTE 006 pembrolizumab verzus ipilimumab celkový podiel odpovedí (ORR) PDL1+ verzus PDL1-

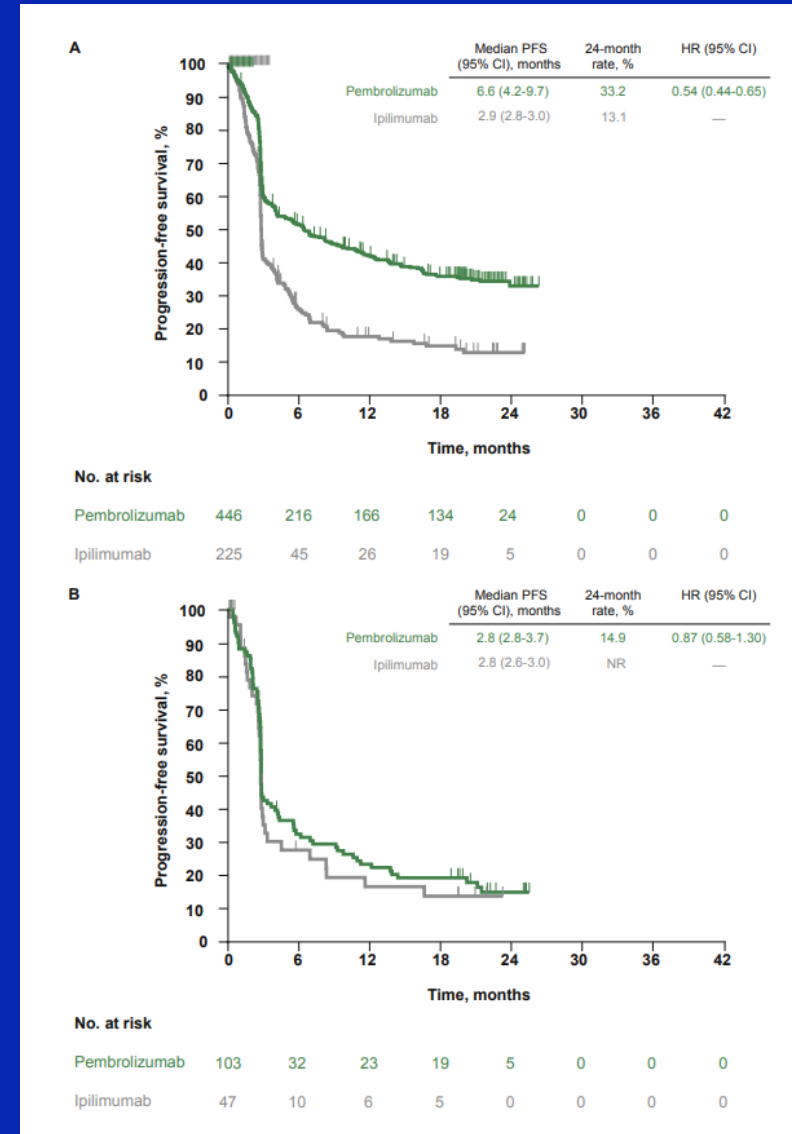


# Expresia PD-L1 buniek melanómu: nie je relevantný prediktívny biomarker v rozhodovaní o systémovej liečbe

Outcomes by line of therapy and programmed death ligand 1 expression in patients with advanced melanoma treated with pembrolizumab or ipilimumab in KEYNOTE-006: A randomised clinical trial

## KEYNOTE 006 pembrolizumab verzus ipilimumab

Interval do progresie (PFS)  
PDL1+ verzus PDL1-



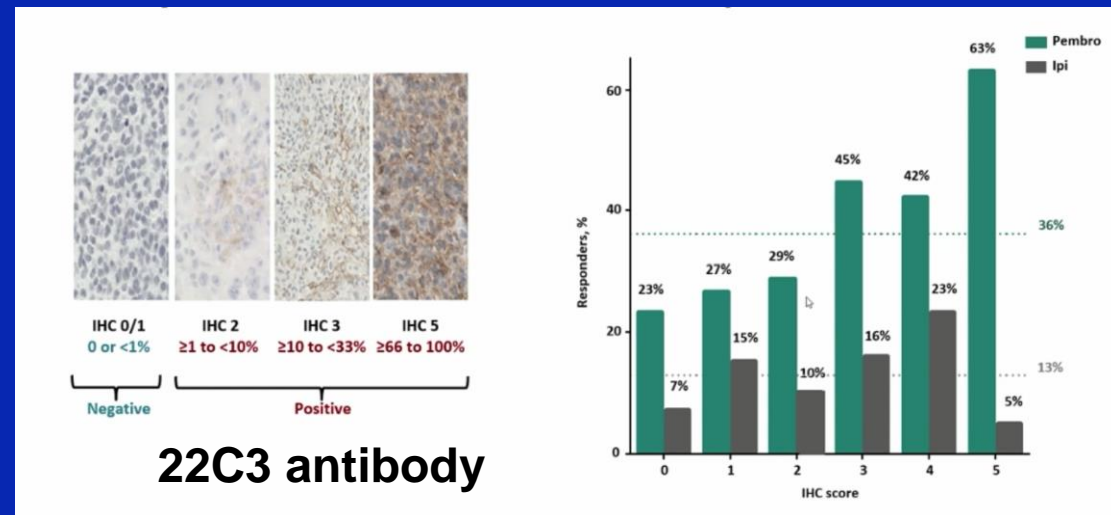
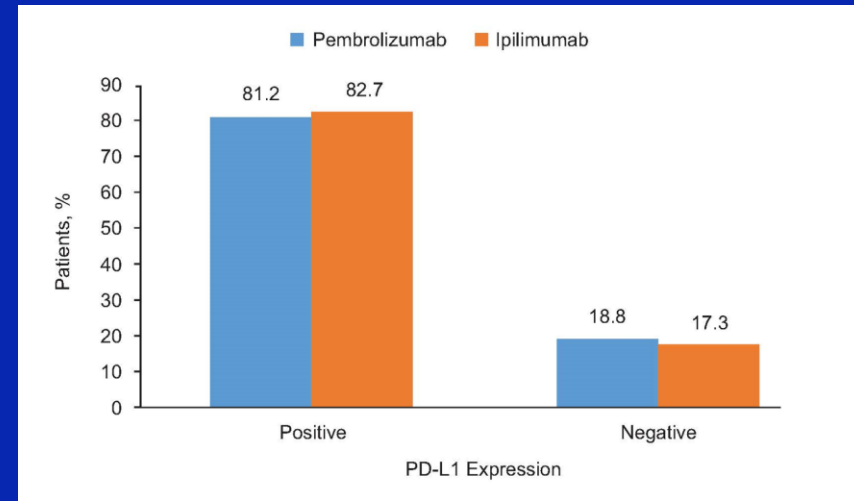
# Expresia PD-L1 buniek melanómu: irelevantný prediktívny biomarker v rozhodovaní o systémovej liečbe

**KEYNOTE 006**  
pembrolizumab verzus ipilimumab

podiel PDL1- a PDL1+

podiel odpovedí (ORR)  
v závislosti  
od intenzity expresie  
PDL1

**Záver: pembrolizumab dosahuje vysokú terapeutickú efektívitu aj v malej podskupine PD-L1 negatívneho malígneho melanómu.**



# Metastatický melanóm



National  
Comprehensive  
Cancer  
Network®

## NCCN Guidelines Version 2.2021 Melanoma: Cutaneous

[NCCN Guidelines Index](#)  
[Table of Contents](#)  
[Discussion](#)

### SYSTEMIC THERAPY FOR METASTATIC OR UNRESECTABLE DISEASE<sup>a,b</sup>

#### FIRST-LINE THERAPY<sup>c</sup>

Metastatic or  
unresectable  
disease

- Preferred regimens
  - ▶ Anti PD-1 monotherapy<sup>d,e</sup>
    - ◇ Pembrolizumab (category 1)
    - ◇ Nivolumab (category 1)
  - ▶ Nivolumab/ipilimumab (category 1)<sup>d,e,f</sup>
  - ▶ Combination targeted therapy if *BRAF* V600-activating mutation<sup>g,h,i,j</sup>
    - ◇ Dabrafenib/trametinib (category 1)
    - ◇ Vemurafenib/cobimetinib (category 1)
    - ◇ Encorafenib/binimetinib (category 1)
- Other recommended regimens
  - ▶ Pembrolizumab/low-dose ipilimumab<sup>k</sup> (category 2B)
  - ▶ Combination targeted therapy and immunotherapy if *BRAF* V600-activating mutation present<sup>d,g,h</sup>
    - ◇ Vemurafenib/cobimetinib + atezolizumab<sup>l</sup>
    - ◇ Dabrafenib/trametinib + pembrolizumab (category 2B)<sup>m</sup>

Disease  
progression  
or  
Maximum  
clinical  
benefit  
from *BRAF*-  
targeted  
therapy

#### SECOND-LINE OR SUBSEQUENT THERAPY<sup>n</sup>

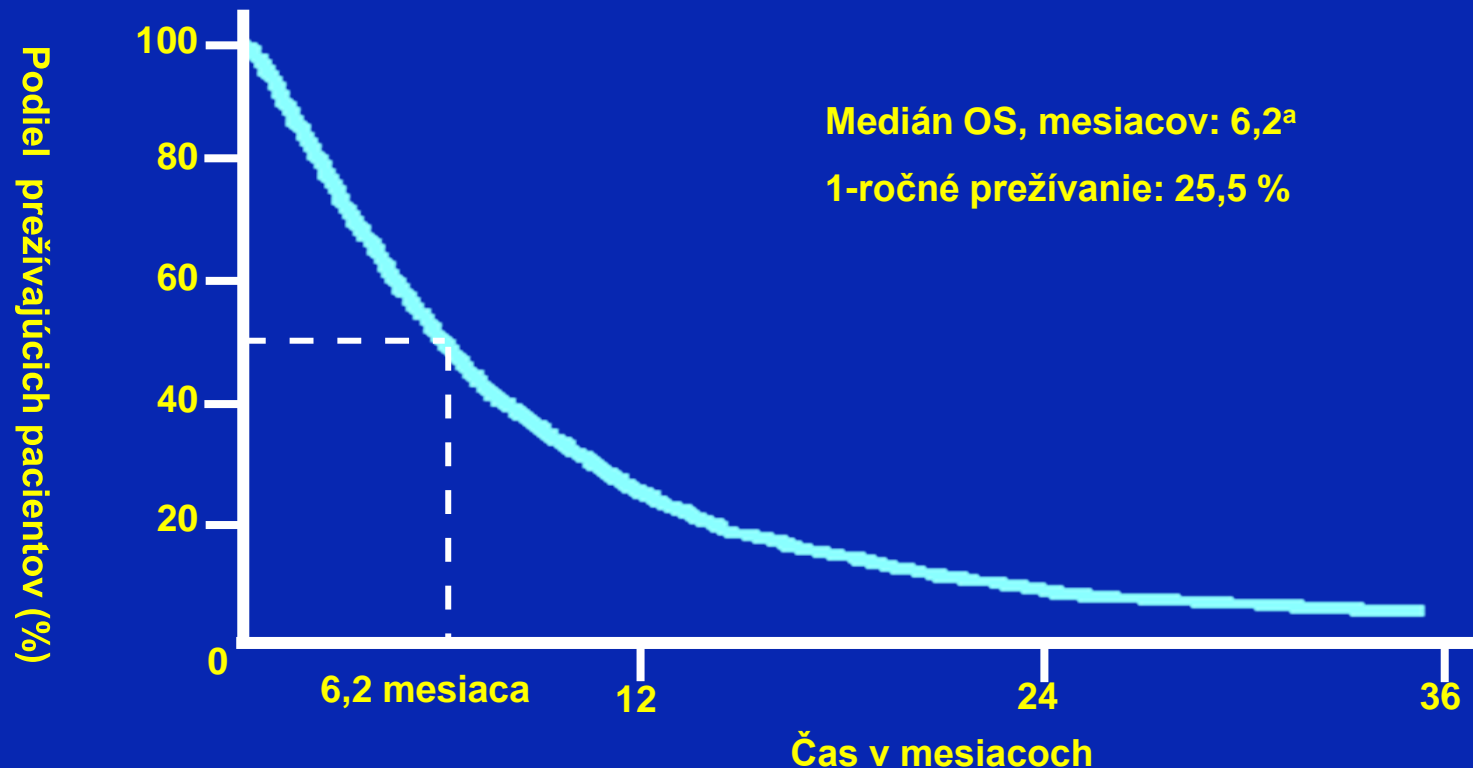
- Systemic therapy
  - ▶ Preferred regimens
    - ◇ Anti PD-1 monotherapy<sup>d,e</sup>
      - Pembrolizumab
      - Nivolumab
    - ◇ Nivolumab/ipilimumab<sup>d,e,f</sup>
    - ◇ Pembrolizumab/low-dose ipilimumab for tumors that have progressed after prior anti-PD-1 therapy<sup>d,e</sup>
    - ◇ Combination targeted therapy if *BRAF* V600-activating mutation<sup>h,i,j</sup>
      - Dabrafenib/trametinib
      - Vemurafenib/cobimetinib
      - Encorafenib/binimetinib
  - ▶ Other regimens
    - ◇ Ipilimumab<sup>d</sup>
    - ◇ High-dose IL-2<sup>o</sup>
  - ▶ Useful in certain circumstances
    - ◇ Ipilimumab<sup>d</sup>/intralesional T-VEC (category 2B)
    - ◇ Cytotoxic agents<sup>p</sup>
    - ◇ Imatinib for tumors with activating mutations of *KIT*
    - ◇ Larotrectinib or entrectinib for *NTRK* gene fusion-positive tumors
    - ◇ Binimetinib for *NRAS*-mutated tumors that have progressed after prior immune checkpoint inhibitor therapy<sup>q</sup> (category 2B)
- Consider best supportive care for poor performance status ([See NCCN Guidelines for Palliative Care](#))



# Malígnny melanóm, IV. štádium: celkové prežívanie pred ipilimumabom a BRAF inhibítormi 2008

Metaanalýza 42 štúdií fázy 2 (1975 – 2005)

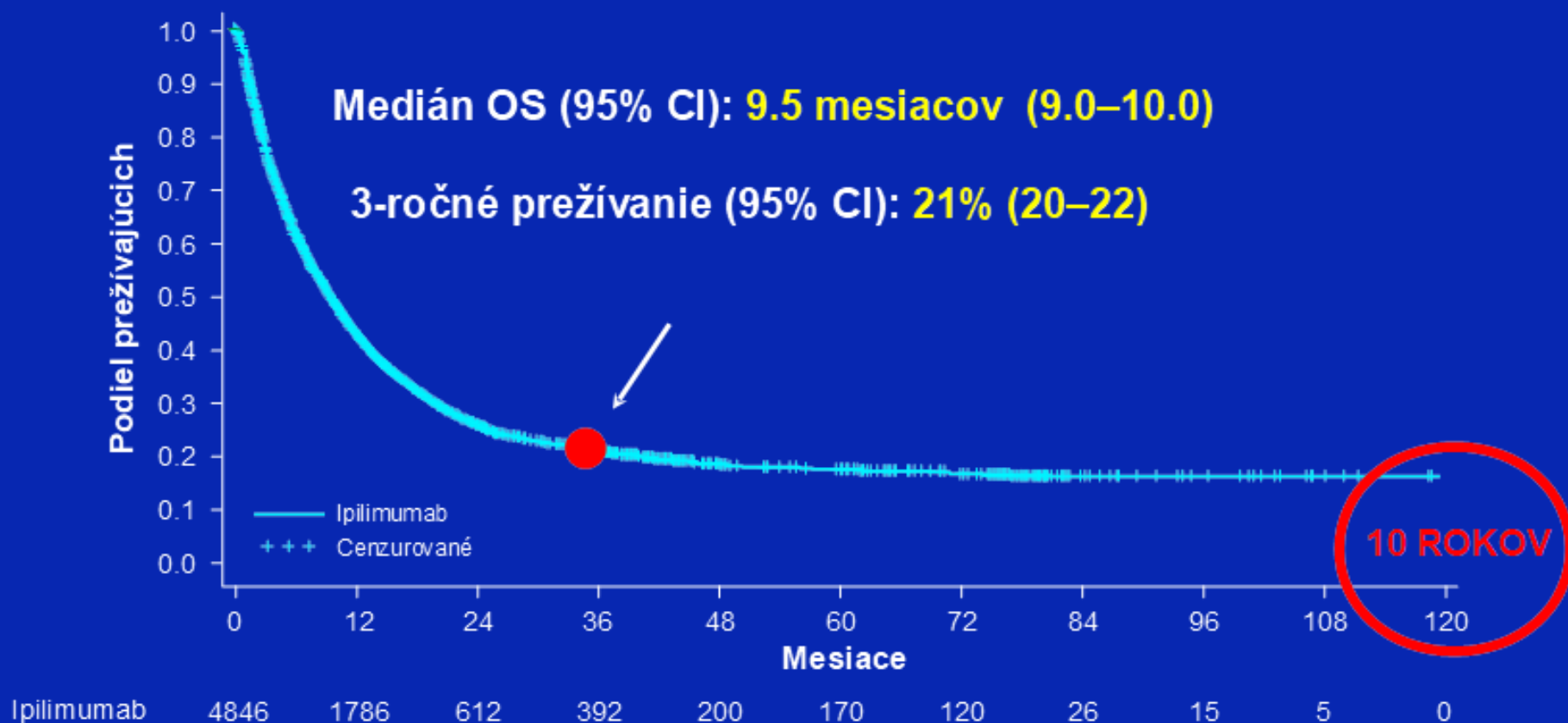
2 100 pacientov v IV. štádiu



5-ročné prežívanie pri DTIC: 2 %

# Sumarizácia 3 ročného celkového prežívania vrátane výsledkov EAP : 4,846 pacientov liečených ipilimumabom

Dodatočná analýza pridaním dát získaných u 2,965 pacientov v Expanded Access Programme (EAP; n=4,846):



- **Pridanie dát EAP umocnilo dlhodobý benefit (>3-ročný) v celkovom prežití pri ipilimumabe; výsledky sú konzistentné v populácii reprezentujúcej reálnych pacientov**

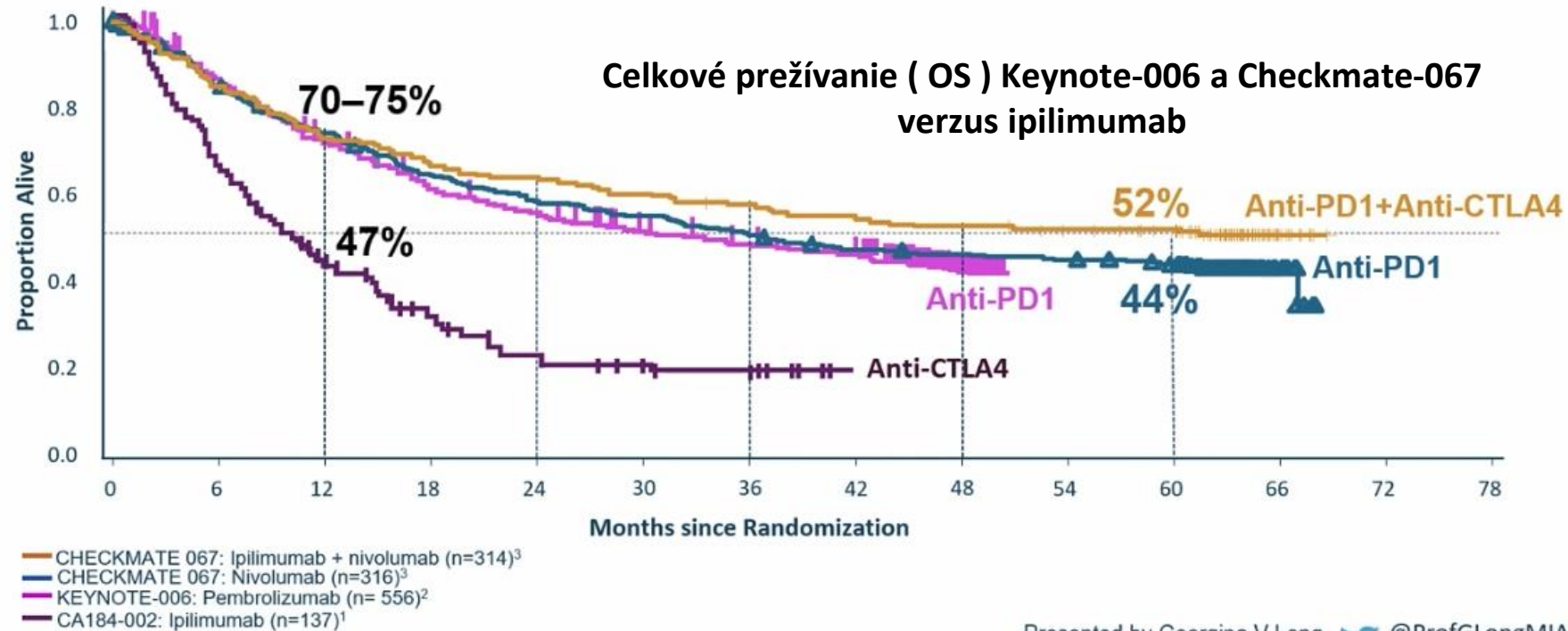
# Keynote-006 a Checkmate 067

## naďalej najvýznamnejšie klinické štúdie určujúce štandardnú imunoterapiu pokročilého melanómu

Zlyhanie terapeutickej stratégie kombinácie PD1 blokády a BRAF + MEK TKI pri BRAF mut.+ populácie.

Limitované očakávanie prínosu ani-LAG3 (relatlimab)

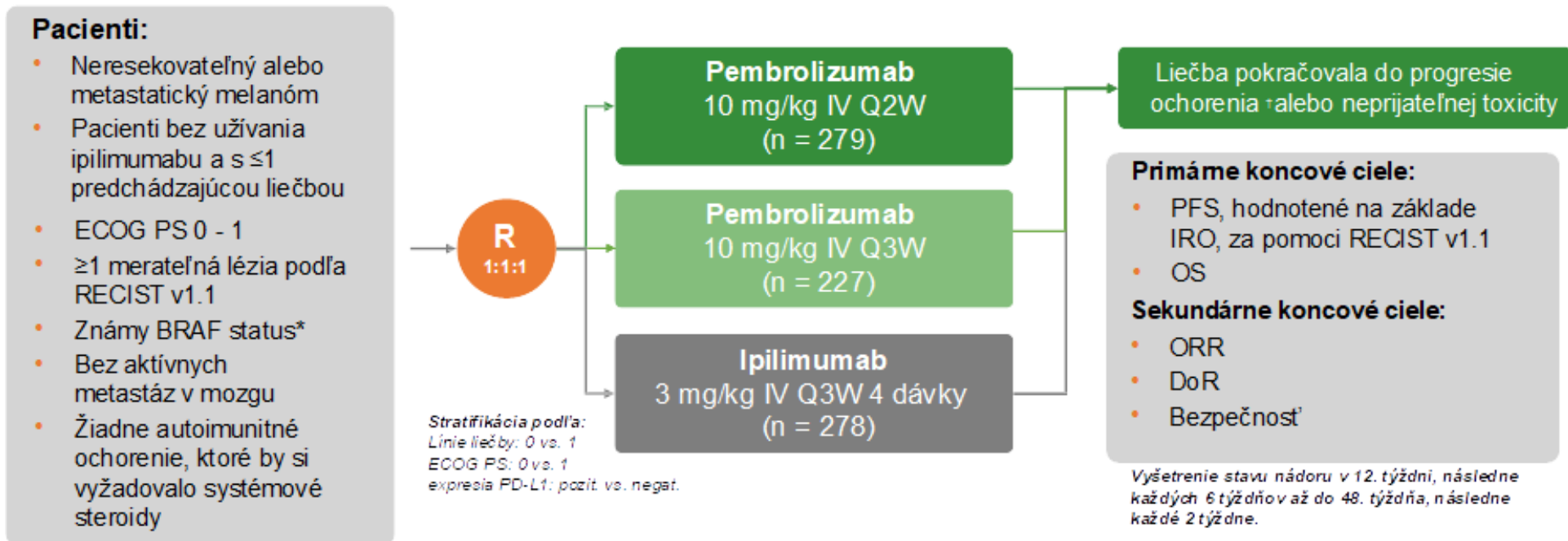
Východisko: terapeutické stratégie limitácie toxicity najefektívnejšej kombinácie ipilimumab + nivolumab pri zachovaní jej terapeutickej efektivity.



1. Hodi FS et al. NEJM 2010; 2. Robert et al Lancet Onc 2019; 3. Larkin NEJM 2019.

# KEYNOTE-006

## Schéma štúdie



\*Pacienti s melanómom s mutáciou BRAF V600E nemuseli predtým dostávať predchádzajúcu liečbu BRAF inhibítormi.

Klinicky stabilní pacienti s úvodnými dôkazmi progresie ochorenia dostali možnosť zostať v liečbe až do potvrdenia progresie.

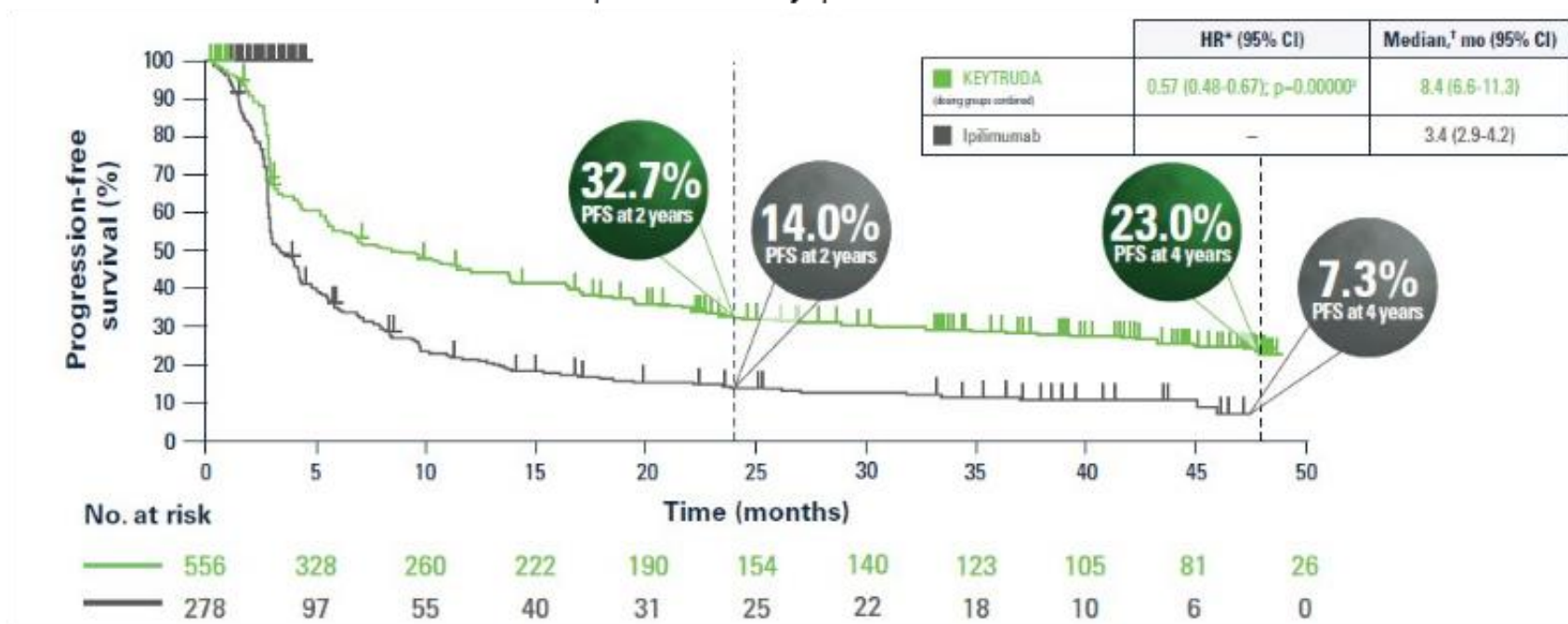
DoR, trvanie odpovede; ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; IRO, Integrované vyšetrenie rádiológom + onkológom; IV, intravenózne; ORR, celková miera odpovede; OS, celkové prežítie; PFS, prežítie bez progresie; PS, stav výkonnosti; Q2W, každé 2 týždne; Q3W, každé 3 týždne; R, randomizovaný; RECIST, Kritériá na hodnotenie odpovede pri solidných nádoroch.

Obrázok prevzatý od: 1. Robert C, et al. Lancet Oncol. 2019; 20:1239-1251. 2. Robert C, et al. Abstract CT188. Presented at AACR Annual Meeting, 29 March - 3 April 2019, Atlanta, GA

# KEYNOTE-006

Analýza 5-ročného prežívania bez progresie (ITT)<sup>‡</sup>

4-ročné PFS bolo na úrovni 23,0% v kombinovanej skupine liečenej pembrolizumabom vs. 7,3% v skupine liečenej ipilimumabom



V čase ukončenia zberu údajov pre túto analýzu (3. decembra 2018) bol medián trvania následného sledovania 57,7 mesiacov.

\*Prieskumná analýza, aj keď nebola vopred špecifikovaná v protokole, kombinované výsledky pre dve rôzne dávkovacie režimy. \*Na základe Cox regresného modelu, kde liečba bol kovariát, stratifikácia podľa linie liečby (prvá vs. druhá), PDL-L1 statusu (pozít. vs. negat.) a ECOG PS (0 vs. 1). Ak v jednej z liečebných skupín zaradených do porovnania pre konkrétnu vrstvu nie je žiadny pacient, potom sa vrstva vylúči z porovnania liečby. †Na základe metódy cenzúry údajov podľa metódy Kaplan-Meier. ‡Jednostranná p-hodnota podľa log-rank testu.

CI, interval spoľahlivosti; ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; HR, pomer rizík; PFS, prežívanie bez progresie; PS, stav výkonnosti; ITT, zámer liečby.

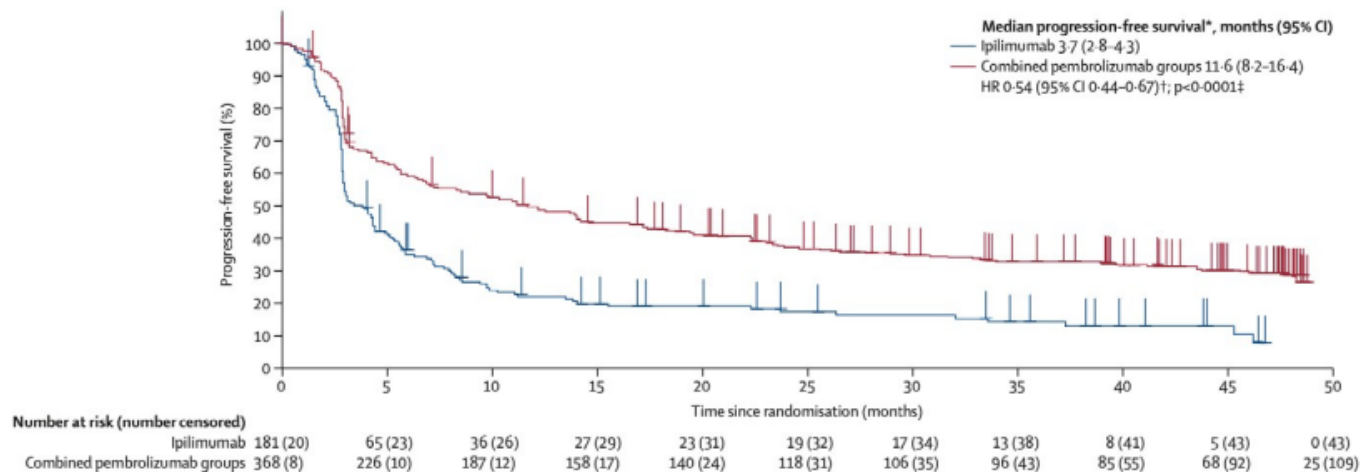
Obrázok prevzatý od: Robert C, et al. Lancet Oncol. 2019; 20:1239-1251

**Robert C et al. Pembrolizumab versus ipilimumab in advanced melanoma (KEYNOTE-006): post-hoc 5-year results from an open-label, multicentre, randomised, controlled, phase 3 study. Lancet Oncol. 2019 Sep;20(9):1239-1251**

# KEYNOTE-006

5-ročné prežívanie bez progresie u predtým neliečených pacientov<sup>‡</sup>

U pacientov bez doterajšej liečby bolo 4-ročné PFS na úrovni 26,9% v kombinovanej skupine liečenej pembrolizumabom vs. 8,0 % v skupine liečenej ipilimumabom



V čase ukončenia zberu údajov pre túto analýzu (3. decembra 2018) bol medián trvania následného sledovania 57,7 mesiacov.

\*Prieskumná analýza, aj keď nebola vopred špecifikovaná v protokole, kombinované výsledky pre dve rôzne dávkovacie režimy. †Na základe metódy cenzúry údajov podľa metódy Kaplan-Meier. ‡Na základe Coxovho regresného modelu, kde liečba bol kováňat, stratifikácia podľa línie liečby (prvá vs. druhá), PDL L1 statusu (pozit. vs. negat.) a ECOG PS (0 vs. 1). Ak v jednej z liečebných skupín zaradených do porovnania pre konkrétnu visiviu nie je žiadny pacient, potom sa visiva vylúči z porovnania liečby.

‡Jednosmerná p-hodnota podľa log-rank testu.

CI, interval spoľahlivosti; ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; HR, pomer rizík; PFS, prežívanie bez progresie; PS, stav výkonnosti. Obrázok prevzatý od: Robert C, et al. *Lancet Oncol*. 2019; 20:1239-1251 a príslušné doplnkové materiály.

**Recommendation 6.2.** Stopping treatment with anti-PD-1 therapy should be considered after 2 years of treatment in the case of PR.

Level of evidence: III

Strength of recommendation: B

Level of consensus: 100% (30) yes (30 voters)

**Recommendation 6.3.** Stopping treatment with anti-PD-1 therapy can be considered after 2 years of treatment in the case of SD.

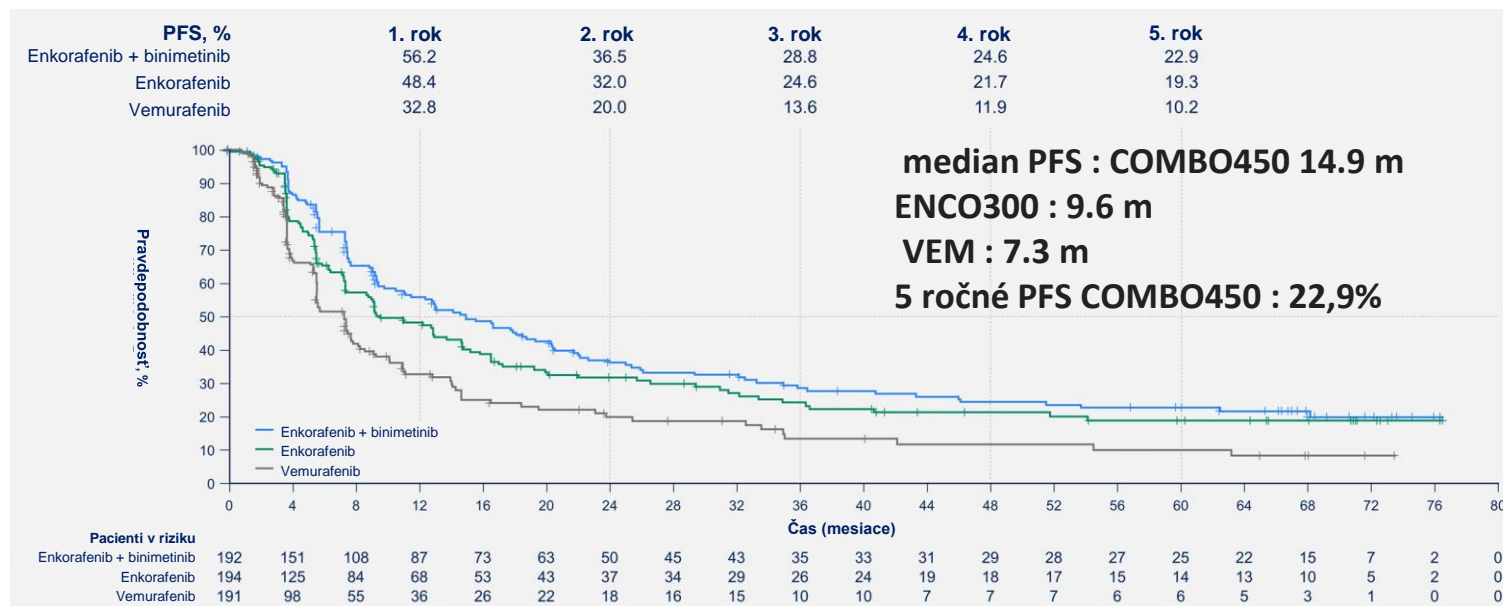
Level of evidence: III

Strength of recommendation: C

Level of consensus: 97% (29) yes, 3% (1) no (30 voters)

# COLUMBUS: PFS (COMBO 450 encorafenib + binimetinib vs. vemurafenib vs. encorafenib)

## 5-ročné prežívanie bez progresie PFS – update ASCO 2021



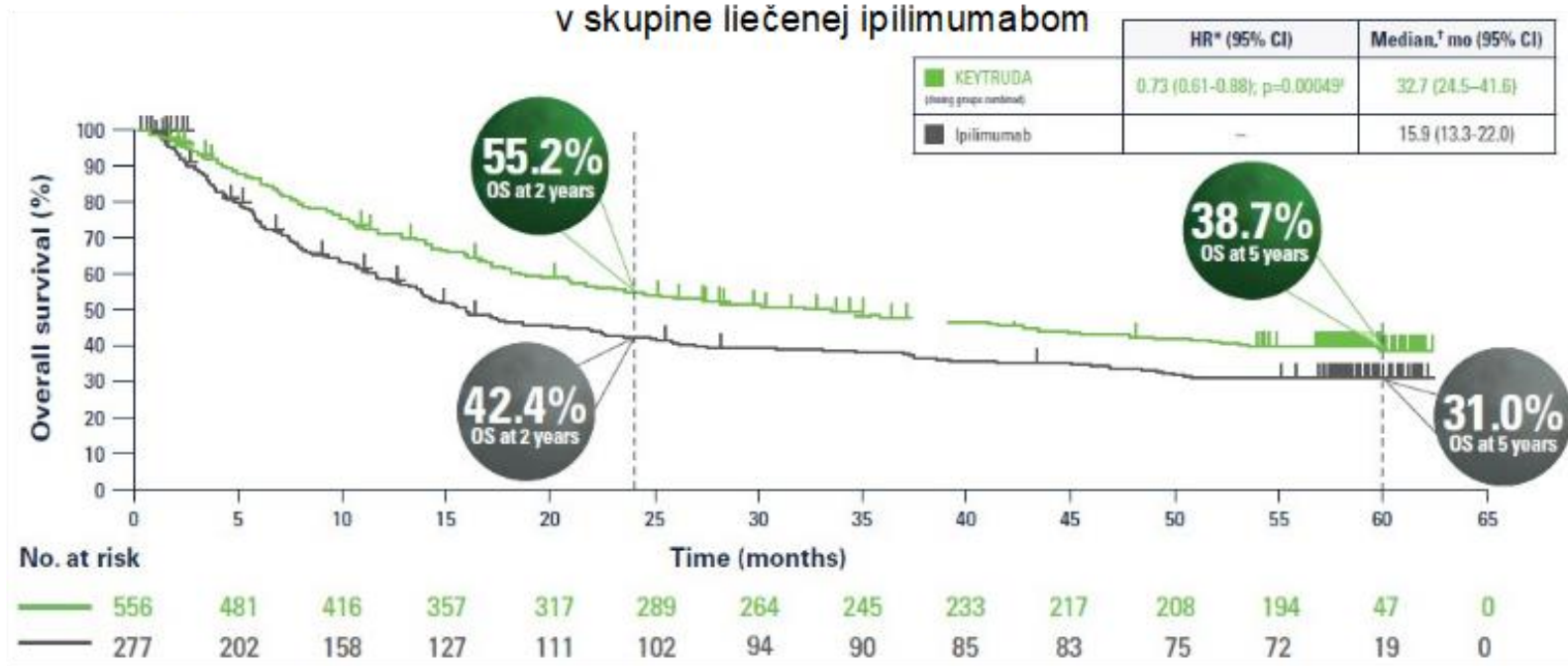
Dummer R et al. prezentované na 2021 ASCO Annual Meeting; Jun 4-8, 2021

**Recommendation 6.4.** Stopping targeted therapy followed by observation in patients with clinical benefit (CR, PR or SD) outside of a clinical trial is not recommended.  
 Level of evidence: IV  
 Strength of recommendation: E  
 Level of consensus: 100% (30) yes (30 voters)

# KEYNOTE-006

Analýza celkového 5-ročného prežívania (ITT)<sup>‡</sup>

Celkové 5-ročné prežívanie bolo na úrovni 38,7% v kombinovanej skupine liečenej pembrolizumabom vs. 31,0% v skupine liečenej ipilimumabom



V termíne ukončenia zhromažďovania údajov pre túto analýzu (3. december, 2018), 324/556 (58%) zemrelo v kombinovaných skupinách s pembrolizumabom a 172/278 (62%) v skupine s ipilimumabom. Medán dĺžky trvania sledovania bol 57,7 mesiacov.

<sup>‡</sup>Preskumná analýza, aj keď nebola vopred špecifikovaná v protokole, kombinované výsledky pre dve rôzne dávkovacie režimy.

\*Na základe Cox regresného modelu, kde liečba bol kovanát, stratifikácia podľa linie liečby (prvá vs. druhá), PDL-L1 statusu (pozit. vs. negat.) a ECOG PS (0 vs. 1). Ak v jednej z liečebných skupín zaradených do porovnania pre konkrétnu vrstvu nie je žiaden pacient, potom sa vrstva vylúči z porovnania liečby. <sup>†</sup>Na základe metódy cenzúry údajov podľa metódy Kaplan-Meier. <sup>‡</sup>Jednosmerná p-hodnota podľa log-rank testu. CI, interval spoľahlivosti; ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; HR, pomer rizík; PS, stav výkonnosti; ITT, zámer liečiť.

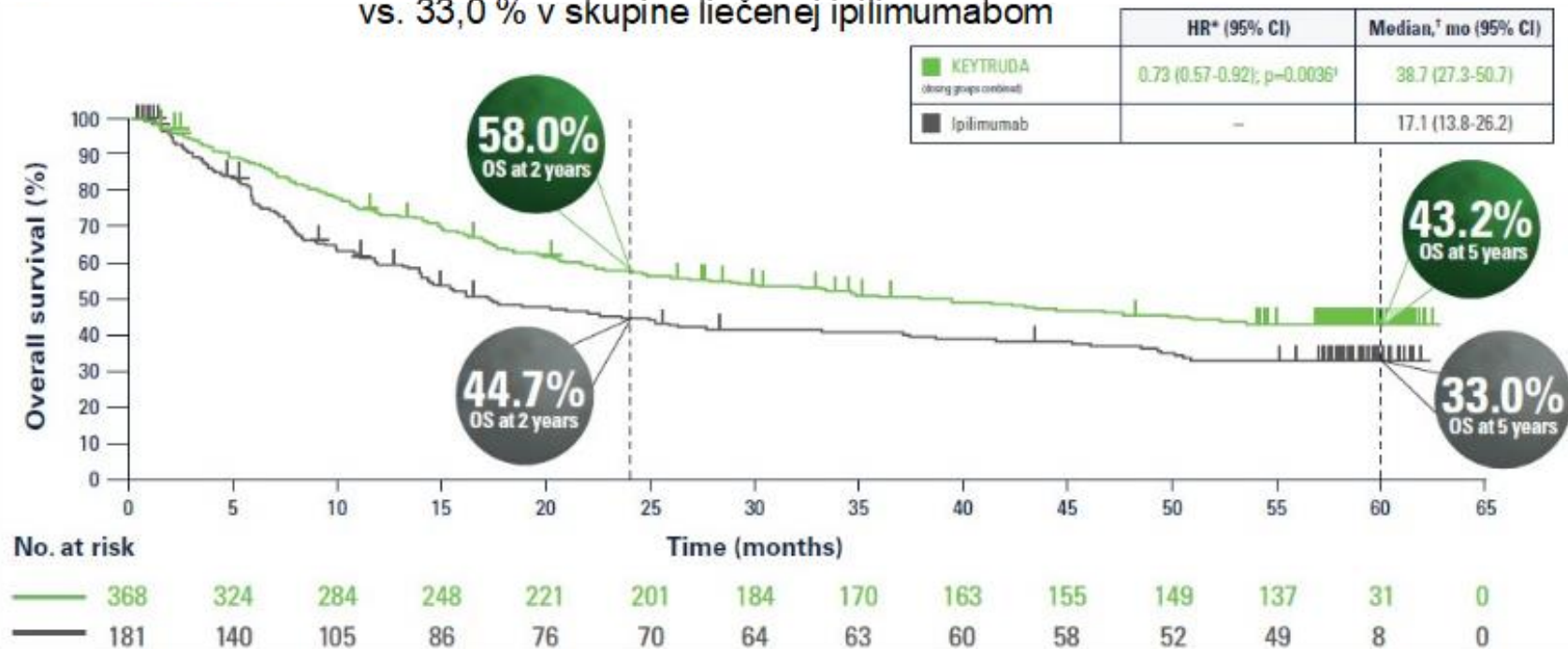
Obrázok prevzatý od: Robert C, et al. Lancet Oncol. 2019; 20:1239-1251



# KEYNOTE-006

5-ročné prežívanie u predtým neliečených pacientov<sup>‡</sup>

Celkové 5-ročné prežívanie bolo na úrovni 43,2% v kombinovanej skupine liečenej pembrolizumabom vs. 33,0 % v skupine liečenej ipilimumabom



V termíne ukončenia zhromažďovania údajov pre túto analýzu (3. december, 2018), 324/556 (58%) zomrelo v kombinovaných skupinách s pembrolizumabom a 172/278 (62%) v skupine s ipilimumabom. Medán dĺžky trvania sledovania bol 57,7 mesiacov.

\*Prídeľná analýza podskupiny, ak keď nebola voči špecifikovaná v protokole, kombinované výsledky pre dve rôzne dávkovacie režimy.

†Na základe Cox regresného modelu, kde liečba bol kovariát, stratišcia podľa lineárnej (prvá vs. druhá), PDL-L1 stavu (pozit. vs. negat.) a ECOG PS (0 vs. 1). Ak v jednej z liečebných skupín zaradených do porovnania pre konkrétnu úroveň nie je žiadny pacient, potom sa vistra vylučí z porovnania liečby. ‡Na základe metodiky density údajov podľa metódy Kaplan-Meier. †Jednotlivá p-hodnota podľa log-rank testu. CI, interval spoľahlivosti; ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; HR, pomer rizik; PS, stav výkonnosti.

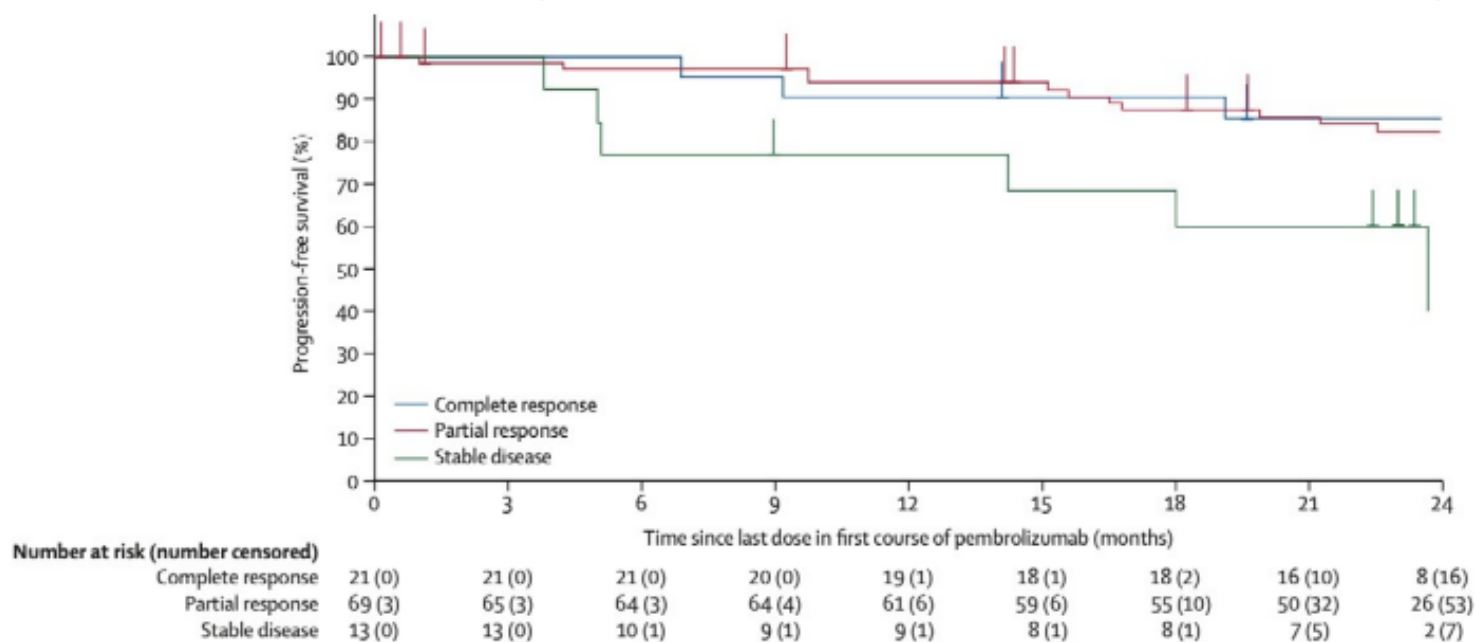
Obrazok prevzatý od Robert C. et al. Lancet Oncol. 2019; 20:1239-1251 a príslušné doplnkové materiály.

Robert C et al. Pembrolizumab versus ipilimumab in advanced melanoma (KEYNOTE-006): post-hoc 5-year results from an open-label, multicentre, randomised, controlled, phase 3 study. c

# KEYNOTE-006

## Najlepšia celková odpoveď po prvej liečbe u pacientov, ktorí ukončili 2 roky liečby pembrolizumabom, podľa kohort celkovej dávky pembrolizumabu

Odhadované 2-ročné PFS u pacientov s CR, PR alebo SD bolo 85,4%, 82,3% resp. 39,9%



V čase ukončenia zberu údajov pre túto analýzu (3. decembra 2018) bol medián od ukončenia liečby pembrolizumabom u prežívajúcich pacientov 34,2 mesiacov.

\*Preskumná analýza

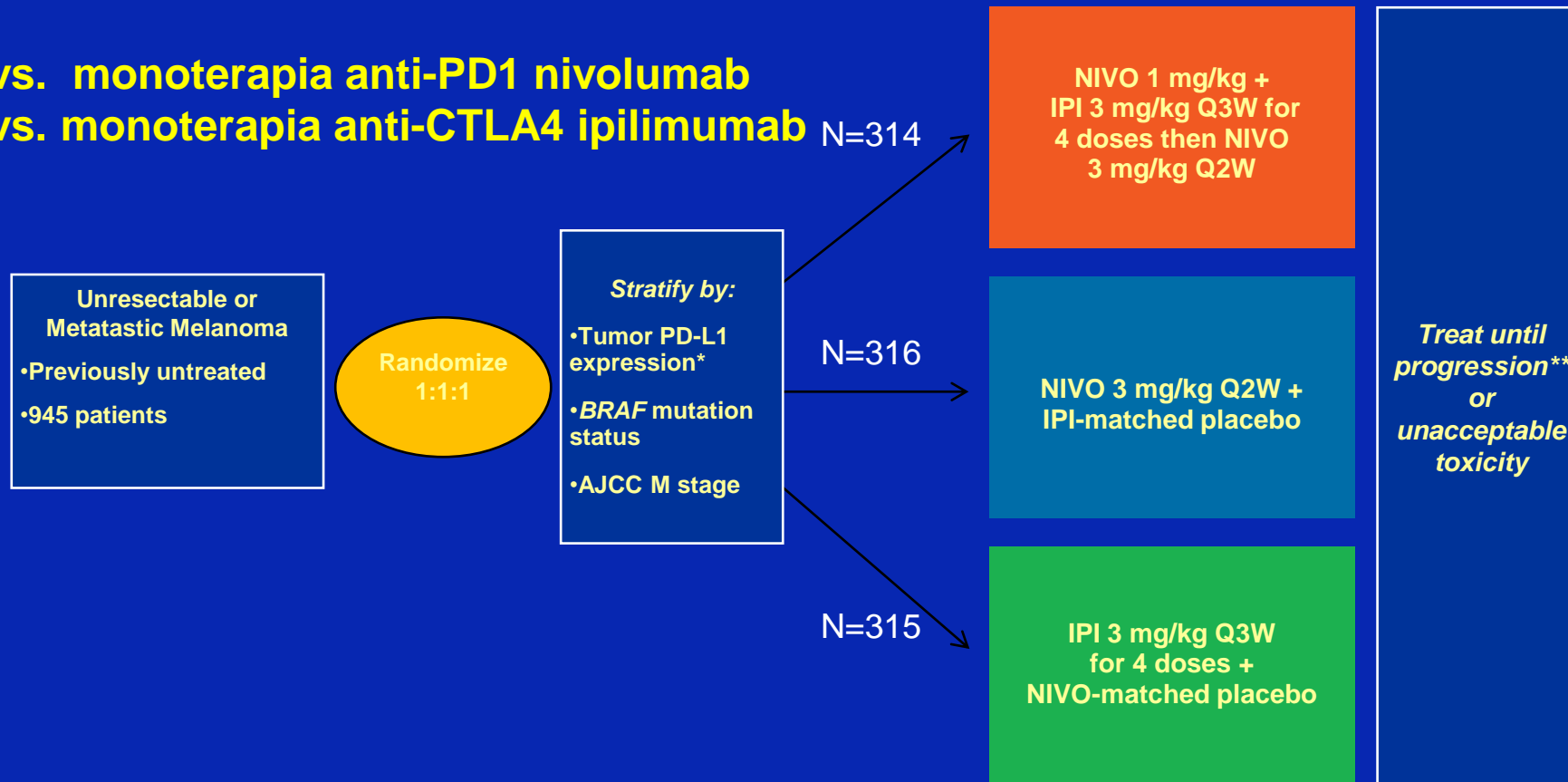
Obrázok prevzatý od: Robert C, et al. *Lancet Oncol* 2019; 20:1239-1251

# Kombinovaná liečba anti-PD1 plus anti-CTLA4 (CheckMate 067): dizajn štúdie

Randomizovaná, dvojito zaslepená štúdia fázy III

porovnávajúca kombináciu NIVO + IPI

vs. monoterapia anti-PD1 nivolumab  
vs. monoterapia anti-CTLA4 ipilimumab



# Kombinovaná liečba anti-PD1 plus anti-CTLA4 (CheckMate 067)

Ipi + Nivo : medián celkového prežívania OS viac než 60 mesiacov (medián nebol dosiahnutý; 95 % confidence interval [CI], 38,2 – NR)

Nivolumab medián OS: 36,9 mesiaca (95 % CI, 28,2 – 58,7)

Ipilimumab medián OS: 19,9 mesiaca (95 % CI, 16,8 – 24,6)

## Celkové 5-ročné prežívanie

**Ipi + Nivo 52 %**

**Nivolumab 44 %**

**Ipilimumab 26 %**

Medián do progresie PFS:

Ipi + Nivo : 11,5 mesiaca (95 % CI, 8,7 – 19,3)

Nivolumab 6,9 m. (95 % CI, 5,1 – 10,2)

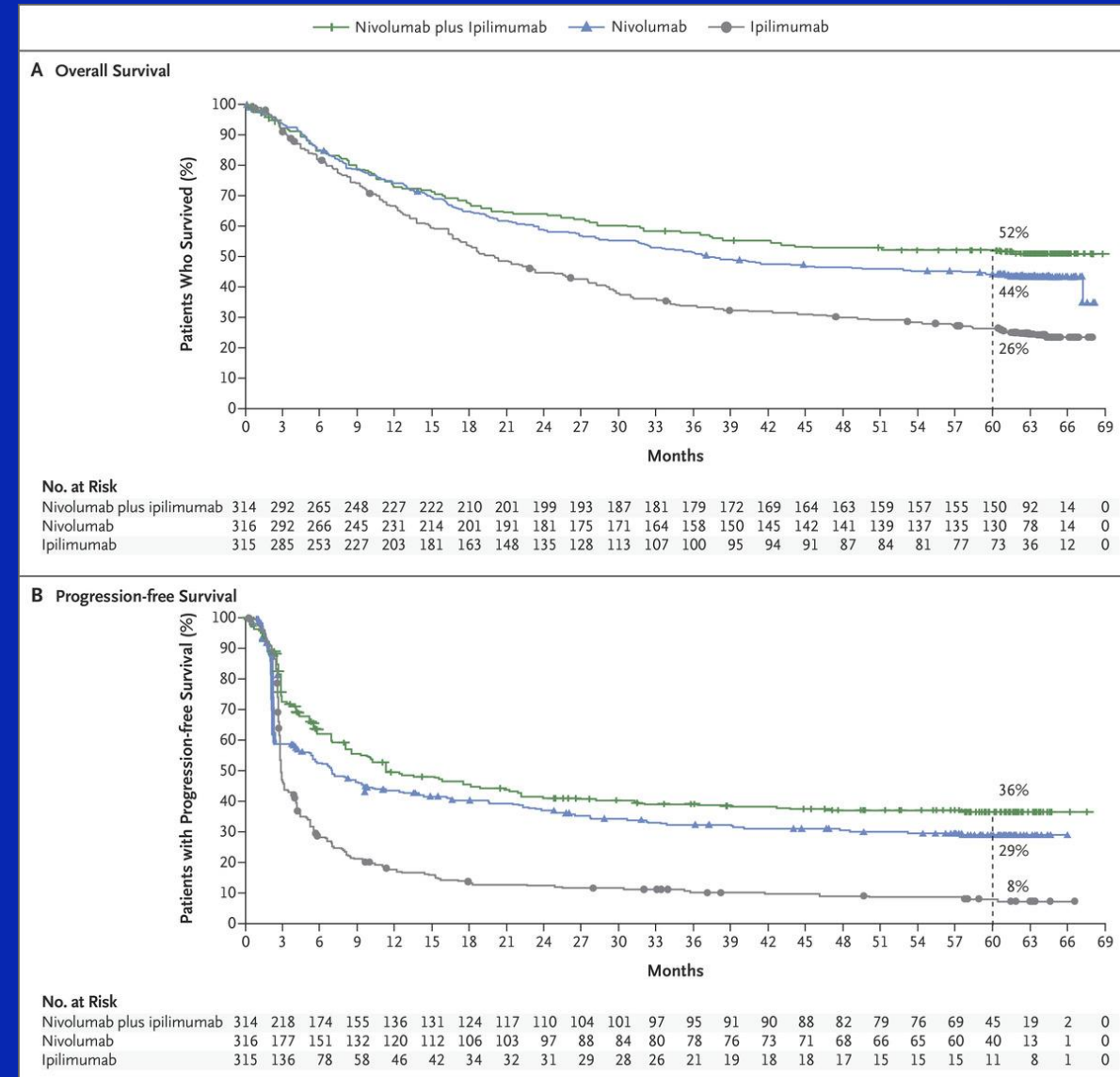
Ipilimumab 2,9 m. (95 % CI, 2,8 – 3,2)

## 5-ročné prežívanie do progresie

**Ipi + Nivo 36 %**

**Nivolumab 29 %**

**Ipilimumab 8 %**



# Kombinovaná liečba anti- PD1 plus anti-CTLA4 (CheckMate 067)

## Prežívanie do relapsu (PFS) a celkové prežívanie (OS) v závislosti od BRAF mutácie

Medián času do progresie PFS: BRAF+ populácia

Ipi + Nivo: 16,8 m. (95 % CI, 8,3 – 32)

Nivolumab: 5,6 m. (95 % CI, 2,8 – 9,5)

Ipilimumab: 3,4 m. (95 % CI, 2,8 – 5,2)

Medián času do progresie PFS: BRAF-negat. populácia

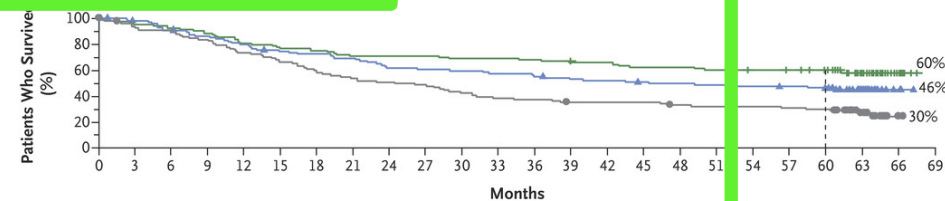
Ipi + Nivo: 11,2 m. (95 % CI, 7 – 18,1)

Nivolumab: 8,2 m. (95 % CI, 5,1 – 19,6)

Ipilimumab: 2,8 m. (95 % CI, 2,8 – 3,1)

J Larkin et al. N Engl J Med 2019;381:1535-1546.

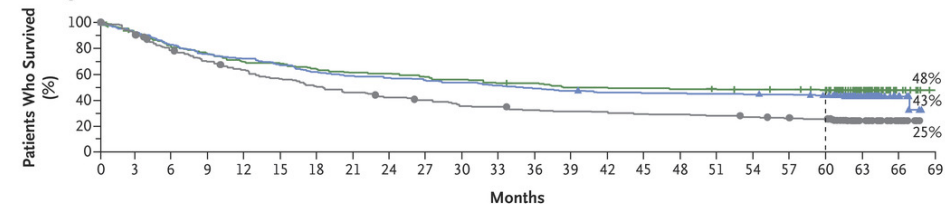
**A Overall Survival among Patients with BRAF Mutations**



No. at Risk

Nivolumab plus ipilimumab	103	99	96	91	83	80	77	74	73	71	71	70	69	67	63	63	61	60	59	57	37	7	0	
Nivolumab	98	93	86	81	75	69	67	64	57	56	55	53	52	48	47	45	44	43	42	41	40	27	4	0
Ipilimumab	100	91	88	81	71	64	58	53	49	47	41	37	36	33	33	33	30	29	29	28	27	13	2	0

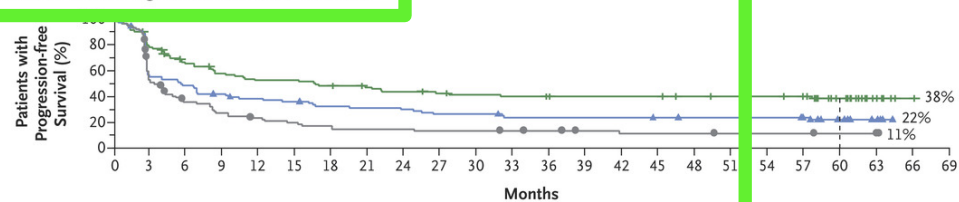
**B Overall Survival among Patients without BRAF Mutations**



No. at Risk

Nivolumab plus ipilimumab	211	193	169	157	144	142	133	127	126	120	116	110	109	103	102	101	100	98	97	96	93	55	7	0
Nivolumab	218	199	180	164	156	145	134	127	124	119	116	111	106	102	98	97	97	96	95	94	90	51	10	0
Ipilimumab	215	194	165	146	132	117	105	95	86	81	72	70	64	62	61	58	57	55	52	49	46	23	10	0

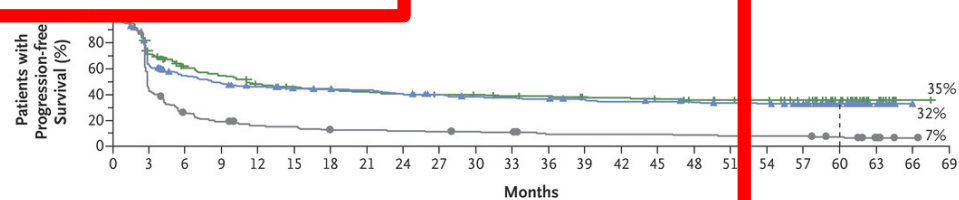
**C Progression-free Survival among Patients with BRAF Mutations**



No. at Risk

Nivolumab plus ipilimumab	103	77	61	53	48	48	44	41	38	36	34	33	32	31	31	31	29	28	28	27	18	0	1	0
Nivolumab	98	49	43	36	32	30	26	25	24	21	21	18	18	18	18	17	16	16	16	15	9	4	0	0
Ipilimumab	100	46	29	22	18	15	13	11	11	10	10	9	8	6	5	5	5	4	4	4	3	3	0	0

**D Progression-free Survival among Patients without BRAF Mutations**

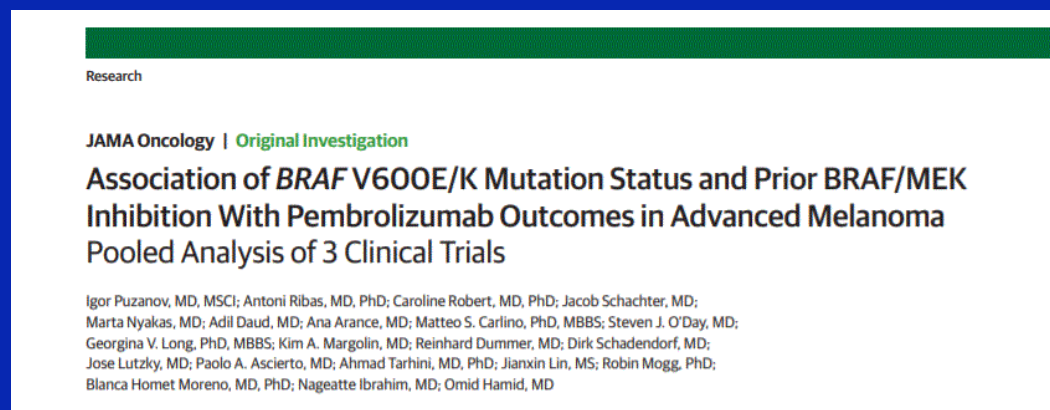


No. at Risk

Nivolumab plus ipilimumab	211	141	113	102	88	83	80	76	72	68	67	64	63	60	59	57	53	51	48	42	27	13	1	0
Nivolumab	218	128	108	96	88	82	80	78	73	67	63	62	60	58	55	54	52	50	49	45	31	9	1	0
Ipilimumab	215	90	49	36	28	27	21	21	20	19	18	17	13	13	13	13	12	11	11	11	8	5	1	0

# Signifikantný pokles terapeutickej efektivity pembrolizumabu v BRAF V600+ populácii v 2. línii po BRAF+ MEK TKI v porovnaní s 1. líniou

**Pembrolizumab v monoterapii výsledky podskupinovej analýzy troch významných klinických štúdií KEYNOTE-001, KEYNOTE-002 a KEYNOTE-006 s dôrazom na BRAF+ podskupinu.**



Celková populácia (N = 1 558), podiel objektívnych odpovedí (ORR : 38,3 % (596/1 558)), 4-ročné prežívanie bez progresie PFS: 22 %, 4-ročné celkové prežívanie (OS: 36,9 %)

**1 558 pacientov zhromaždených z 3 rozhodujúcich štúdií tvorí najväčší súbor údajov publikovaných pre túto kritickú analýzu spojenia mutácie BRAF V600E/K a predchádzajúcej liečby zameranej na BRAF s terapeutickými výsledkami následnej blokády PD-1 v monoterapii.**

**Signifikantný pokles  
terapeutickej efektivity  
pembrolizumabu  
v BRAF V600+ populácii v 2. línii  
po BRAF+ MEK TKI v porovnaní s  
1. líniou.**

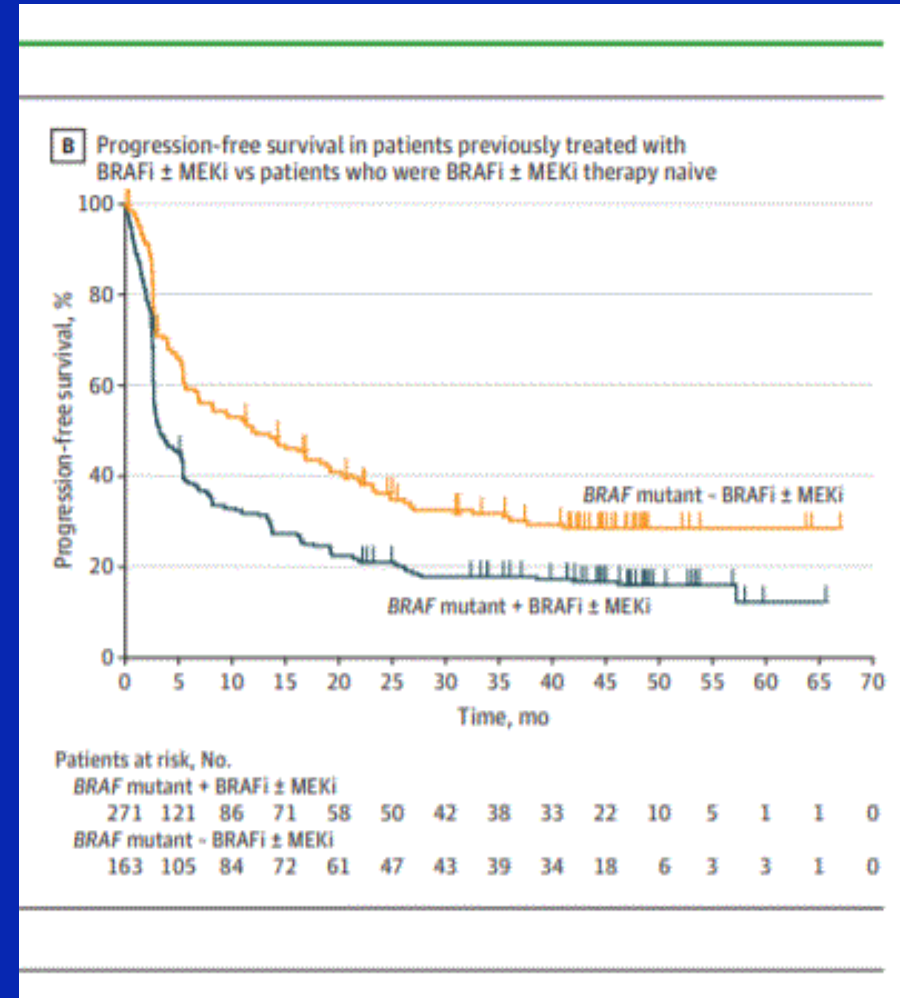
V rámci **BRAF V600E/K**–mutovanej  
podskupiny

**predošlá BRAFi +- MEKi liečba** versus **bez  
predošlej cielenej liečby**

**ORR (28,4 vs. 44,2 %)**

**4-ročné PFS (15,2 vs. 27,8 %)** medián PFS (3.4  
mesiaca [95 % CI, 2,9 – 5,3] vs. 12 mesiacov [95 % CI, 7 – 8,4])  
(hazard ratio 1,64 [95 % CI, 1,31 – 2,06])

**BRAF V600+ PFS pembrolizumabu  
TKI naivný versus TKI predliečený**



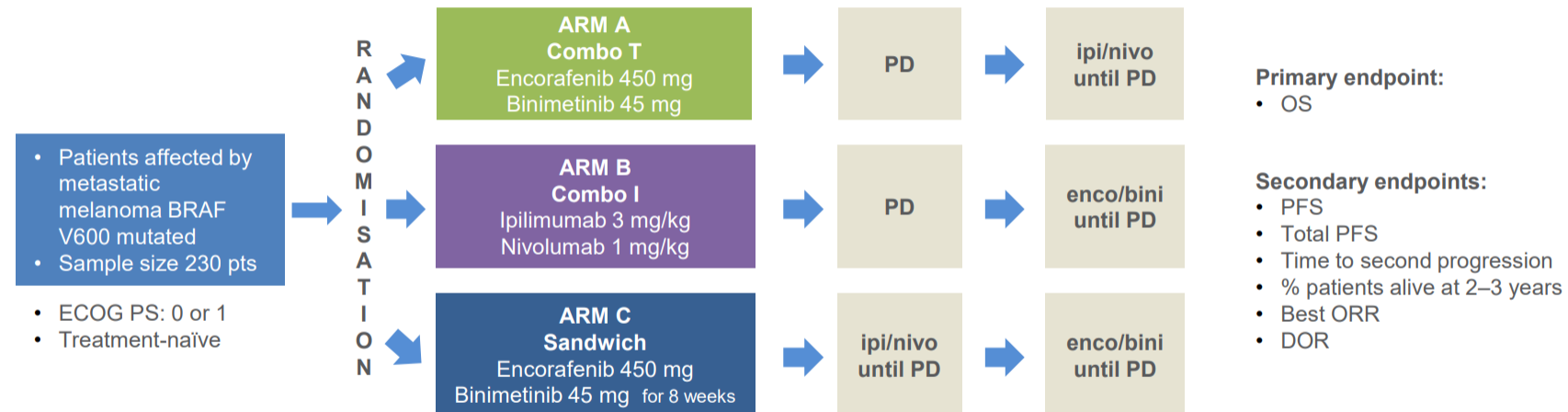
**Signifikantný pokles therapeutickej efektivity ipilimumab + nivolumab v BRAF V600+ populácii v 2. línii po BRAF+ MEK (encorafenib + binimetinib) v porovnaní s 1. líniou.**

**Predbežné výsledky klinickej štúdie Secombit. Negatívny efekt sekvencie, cielená liečba nasledovaná imunoterapiou na celkové prežívanie.**

## SEQUENTIAL COMBO IMMUNO AND TARGET THERAPY (SECOMBIT) STUDY: STUDY DESIGN

2021 ESMO congress

Paolo A. Ascierto



**Stratification Factors:**

- IIIb/c – M1a – M1b
- M1c with LDH ≤ 2ULN
- M1c with elevated LDH > 2 ULN

**Current analysis:** First patient randomized November 2016. Database lock 31st May 2021: 24- and 36-months PFS rate, total PFS at 24- and 36 months, OS at 24- and 36 months, Safety report. Duration of follow-up: the median follow-up estimated with the reverse Kaplan-Meier method is **32.2 months** (IQR= 27.9-41.6).

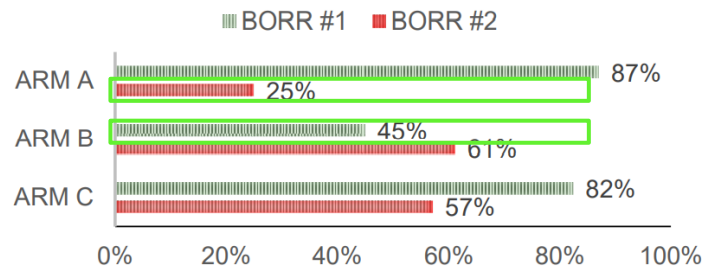


# Predbežné výsledky klinickej štúdie Secombit. Negatívny efekt sekvencie, cieľená liečba (encorafenib + binimetinib) nasledovaná imunoterapiou (ipilimumab + nivolumab) na prežívanie bez progresie (PFS) aj celkové prežívanie (OS).



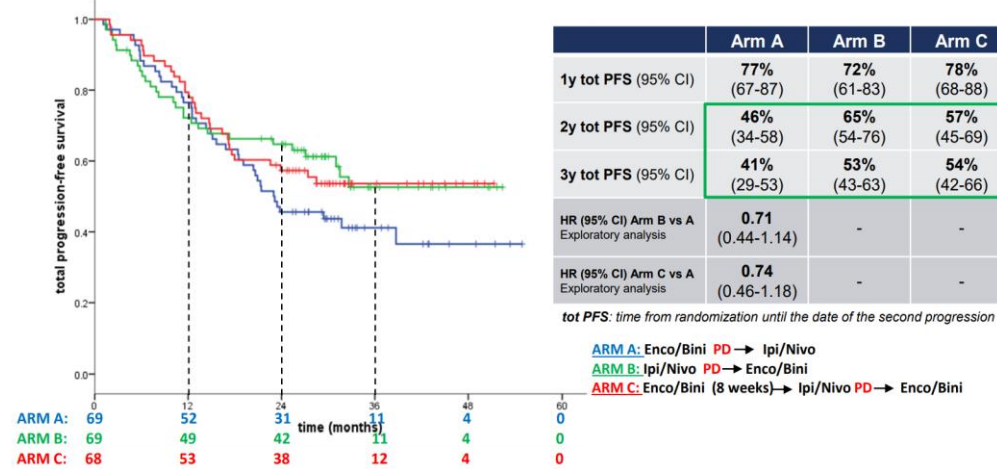
Paolo A. Ascierto

**Pokles objektivných odpovedí na imunoterapii  
ipi + nivo v druhej línii po TKI  
RR: 45 verus 25 %**

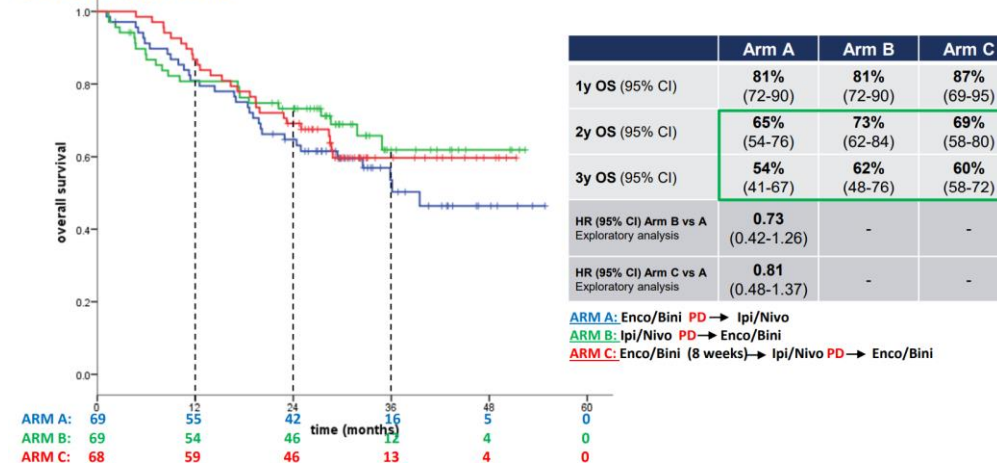


BORR #1: Best overall response rate of first treatment  
BORR #2: Best overall response rate of second treatment (post progression treatments)

SEQUENTIAL COMBO IMMUNO AND TARGET THERAPY (SECOMBIT) STUDY:  
TOTAL PROGRESSION FREE SURVIVAL



SEQUENTIAL COMBO IMMUNO AND TARGET THERAPY (SECOMBIT) STUDY:  
OVERALL SURVIVAL



# Preferovaná prvo - líniová liečba a dominantná liečba asymptomatických mozgových metastáz melanómu. CheckMate 204

Kombinovaná imunoterapia je indikovaná u všetkých asymptomatických pacientov bez ohľadu na BRAF mutáciu, ak je táto bezpečná.

Pacienti symptomatickí: cieľom ostatných modalít je umožniť aplikáciu kombinovanej imunoterapie detrakciou kortikoidov...

intrakraniálna odpoveď ( IC-ORR) u 56% (95% CI: 44–68) pacientov, pričom 19% pacientov dosiahlo kompletnú remisiu

ORIGINAL ARTICLE

## Combined Nivolumab and Ipilimumab in Melanoma Metastatic to the Brain

Hussein A. Tawbi, M.D., Ph.D., Peter A. Forsyth, M.D., Alain Algazi, M.D., Omid Hamid, M.D., F. Stephen Hodi, M.D., Stergios J. Moschos, M.D., Nikhil I. Khushalani, M.D., Karl Lewis, M.D., Christopher D. Lao, M.D., M.P.H., Michael A. Postow, M.D., Michael B. Atkins, M.D., Marc S. Ernstoff, M.D., [et al.](#)

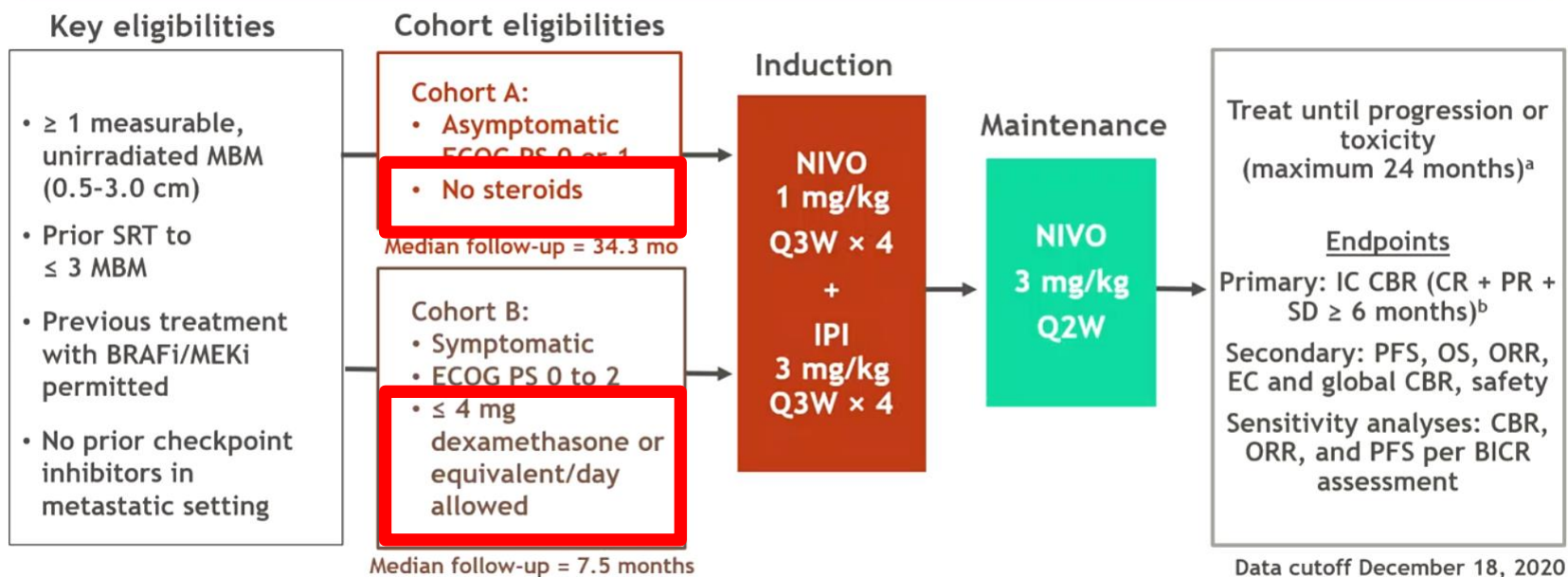
N Engl J Med 2018; 379:722-730

# Imunoterapia mozgových metastáz

## Štúdia Checkmate 204, fáza II (ipilimumab + nivolumab)

zaradených 96 pacientov, aspoň jedna merateľná lézia v CNS bez lokálnej liečby, PFS – intrakraniálne

### CheckMate 204: study design



Minimum follow-up 34.2 months

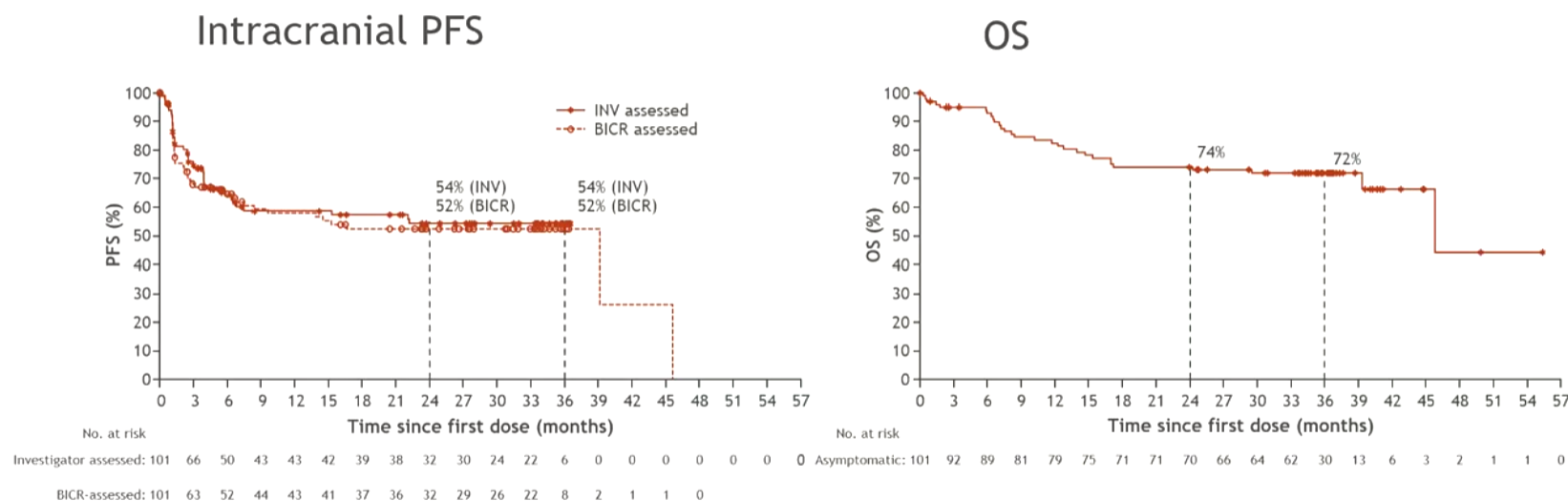
- Still in follow up: 59 patients in cohort A and 5 patients in cohort B

# Imunoterapia mozgových metastáz

## Štúdia Checkmate 204, fáza II (ipilimumab + nivolumab)

zaradených 96 pacientov, aspoň jedna merateľná lézia v CNS bez lokálnej liečby, PFS – intrakraniálne

### Survival in asymptomatic patients



- PFS rates for extracranial and global disease were similar
  - Extracranial 24-month rates were 59% (INV) and 62% (BICR); 36-month rates were 53% and 62%
  - Global 24-month rates were 50% (INV) and 48% (BICR); 36-month rates were 45% and 48%

**CheckMate 204: 3-year outcomes of treatment with combination nivolumab (NIVO) plus ipilimumab (IPI) for patients (pts) with active melanoma brain metastases (MBM)**

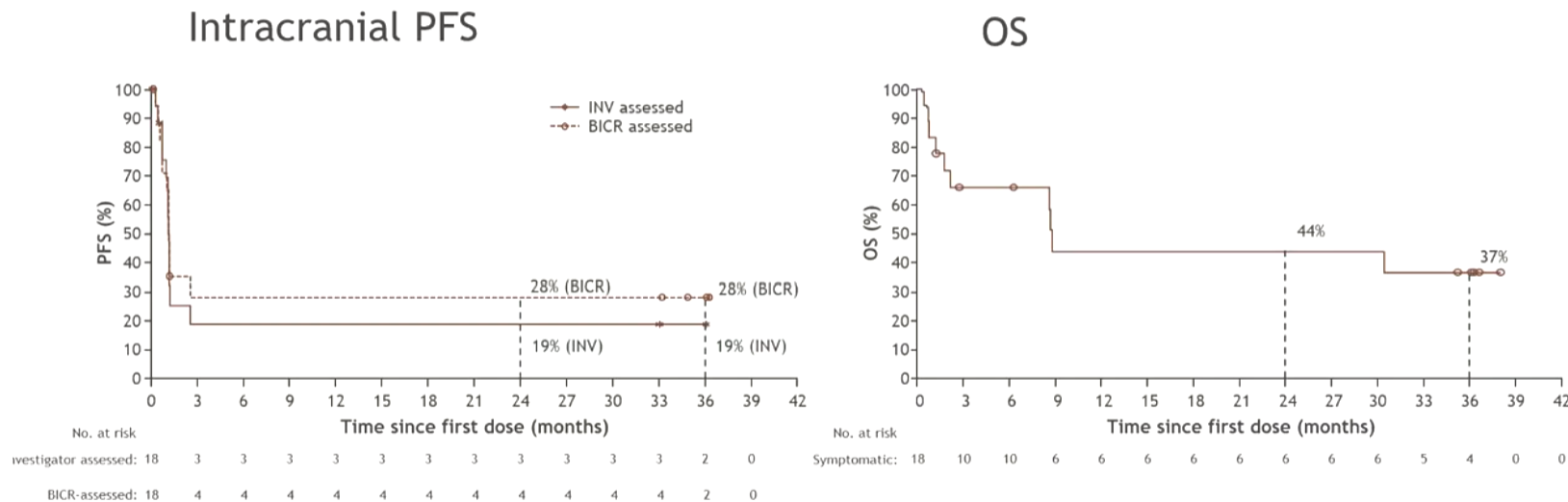
Kim Margolin: ESMO meeting 2021, Annals of Oncology (2021) 32 (suppl\_5): S867-S905.

# Imunoterapia mozgových metastáz

## Štúdia Checkmate 204, fáza II (ipilimumab + nivolumab)

zaradených 96 pacientov, aspoň jedna merateľná lézia v CNS bez lokálnej liečby, PFS – intrakraniálne

### Survival in symptomatic patients



- PFS rates for extracranial and global disease were similar
  - Extracranial 24- and 36-month rates were 28% (INV) and 36% (BICR)
  - Global 24- and 36-month rates were 24% (INV) and 26% (BICR)

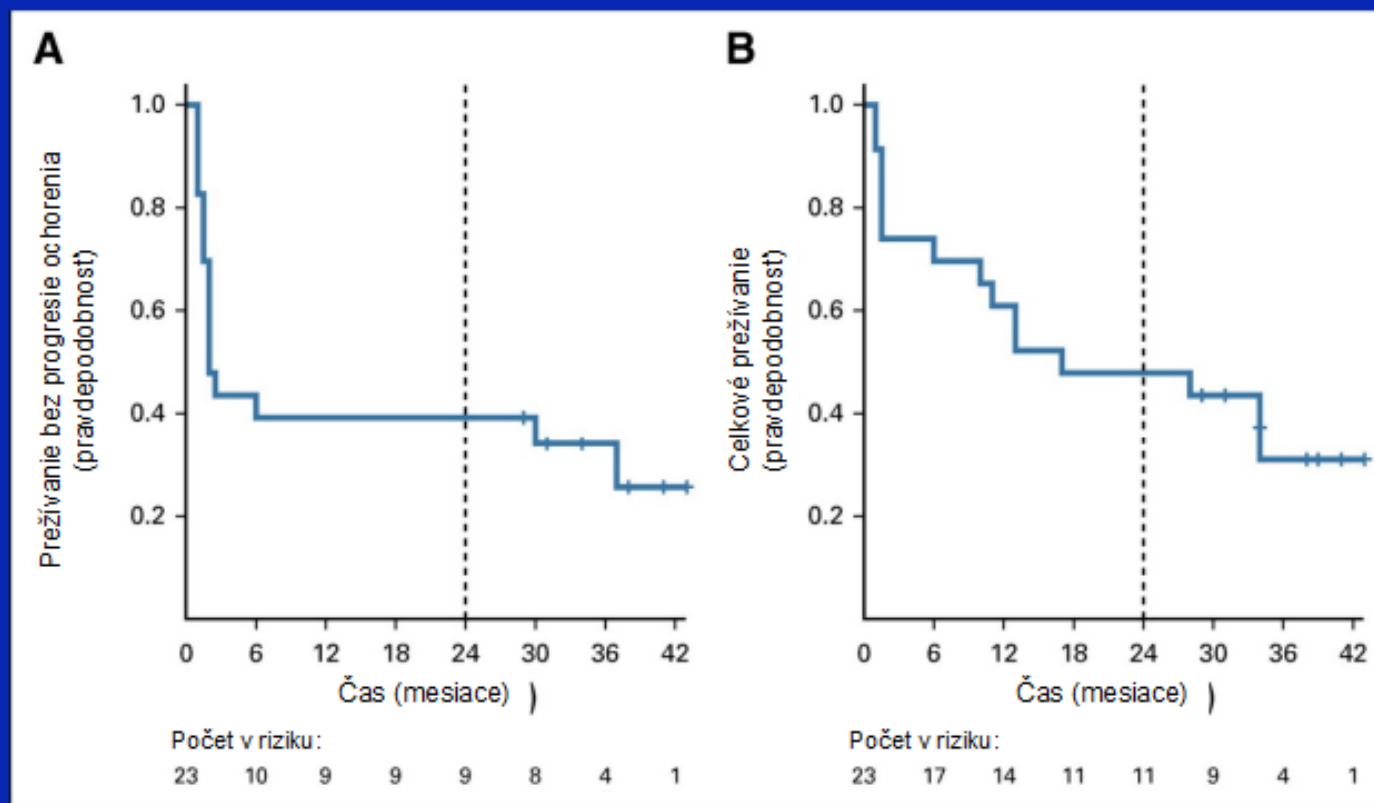
**CheckMate 204: 3-year outcomes of treatment with combination nivolumab (NIVO) plus ipilimumab (IPI) for patients (pts) with active melanoma brain metastases (MBM)**

Kim Margolin: ESMO meeting 2021, Annals of Oncology (2021) 32 (suppl\_5): S867-S905.

# Monoterapia pembrolizumabom v liečbe mozgových metastáz?

PREŽÍVANIE BEZ PROGRESIE OCHORENIA (A) A CELKOVÉ PREŽÍVANIE (B)  
ŠTÚDIA „Yale Cancer Center“ HODNOTIACA ÚČINNOSŤ PEMBROLIZUMABU  
V LIEČBE MELANÓMU S MOZGOVÝMI METASTÁZAMI

Miera  
objektívnej  
odpovede  
~ 22%



# Kombinácia nivolumabu a ipilimumabu alebo nivolumabu samotného v liečbe melanómových mozgových metastáz: multicentrická randomizovaná štúdia fázy 2 (ABC štúdia)

## Nivo vs Ipi + Nivo (Ipi 3 + Nivo 1)

- Ipi + Nivo (n=35), Nivo (n=25)
- No steroids; no prior XRT
- No new/unexpected toxicities
- Follow Up:
  - Median 52.8 mos (95% CI 48.0 – 61.2)
  - Minimum 43.3 mos, Max 71.5 mos
- Ipi + Nivo >>> Nivo monotherapy (bigger difference than pts w/o CNS disease)

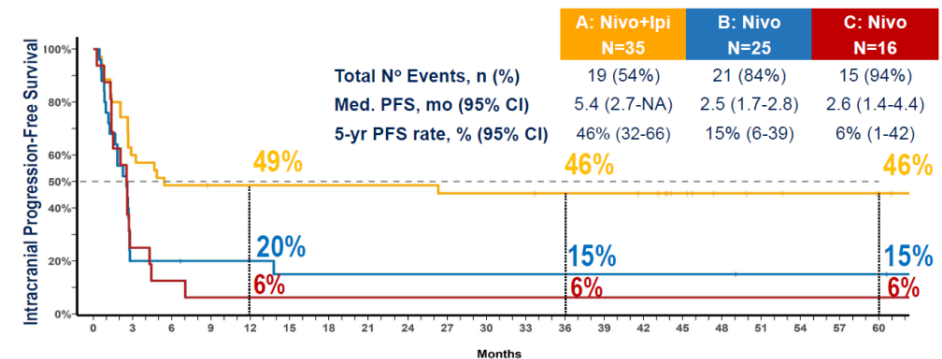
## ITT Population: Best Intracranial Response

Intracranial Response	Ipi + Nivo N=35	Nivo N=25
ORR	<b>51%</b>	<b>20%</b>
CR	26%	16%
PR	26%	4%
SD	6%	0%
PD	<b>40%</b>	<b>76%</b>
Not Evaluable	3%	4%

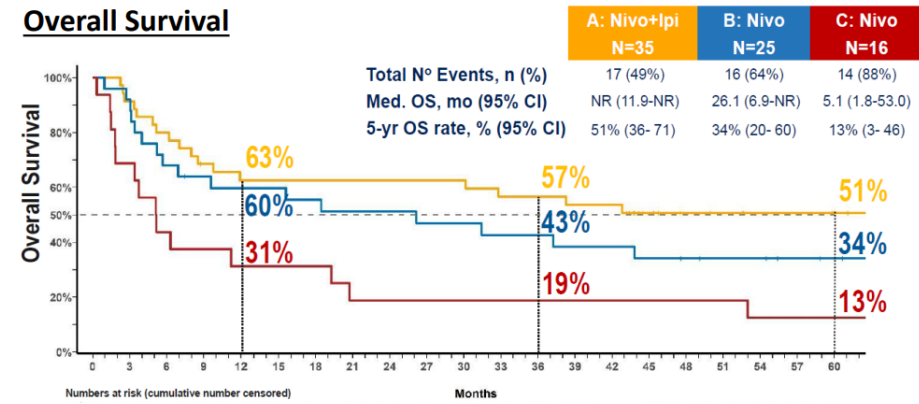
## Drug Treatment-Naive Population

ORR	<b>59%</b>	<b>21%</b>
PD	<b>30%</b>	<b>74%</b>

## Intracranial PFS



## Overall Survival



Adapted from Long et al, ASCO 2021; Long et al, *Lancet Onc*, 2018

# Konkomitantná blokáda PD1/PDL1 plus BRAF+ MEK blokáda. „Triple blockade“

IMspire150: vemurafenib + cobimetinib + (atezolizumab verzus placebo)

## FDA approves atezolizumab for BRAF V600 unresectable or metastatic melanoma

[f Share](#) [t Tweet](#) [in LinkedIn](#) [✉ Email](#) [🖨 Print](#)

On July 30, 2020, the Food and Drug Administration approved atezolizumab (Tecentriq, Genentech, Inc.) in combination with cobimetinib and vemurafenib for patients with BRAF V600 mutation-positive unresectable or metastatic melanoma.

Efficacy in combination with cobimetinib and vemurafenib was evaluated in a double-blind, randomized (1:1), placebo-controlled, multicenter trial (IMspire150, NCT02908672) in 514 patients. After a 28-day cycle of cobimetinib and vemurafenib, patients received atezolizumab 840 mg intravenous infusion every 2 weeks in combination with cobimetinib 60 mg orally once daily and vemurafenib 720 mg orally twice daily, or placebo in combination with cobimetinib 60 mg orally once daily (21 days on/7 days off) and vemurafenib 960 mg orally twice daily.

The primary efficacy outcome measure was investigator-assessed progression-free survival (PFS) per RECIST 1.1. Median PFS was 15.1 months (95% CI: 11.4, 18.4) in the atezolizumab arm and 10.6 months (95% CI: 9.3, 12.7) in the placebo arm (HR 0.78; 95% CI: 0.63, 0.97; p=0.0249).

Articles

## Atezolizumab, vemurafenib, and cobimetinib as first-line treatment for unresectable advanced BRAF<sup>V600</sup> mutation-positive melanoma (IMspire150): primary analysis of the randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial



Ralf Gutzmer, Danil Stroyakovskiy, Helen Gogas, Caroline Robert, Karl Lewis, Svetlana Protsenko, Rodrigo P Pereira, Thomas Eigentler, Piotr Rutkowski, Lev Demidov, Georgy Moiseevich Manikhas, Yibing Yan, Kuan-Chieh Huang, Anne Uyei, Virginia McNally, Grant A McArthur\*, Paolo A Ascierto\*

### Summary

**Background** IMspire150 aimed to evaluate first-line combination treatment with BRAF plus MEK inhibitors and immune checkpoint therapy in BRAF<sup>V600</sup> mutation-positive advanced or metastatic melanoma.

Lancet 2020; 395: 1835-44

See Comment page 1814

\*Co-senior authors on this

Primárny cieľový ukazovateľ PFS:

Medián intervalu do progresie (PFS progression-free survival)

**10,6 m.** (95 % CI 9,3 – 12,7) v kontrolnej skupine verzus **15,1 m.** (11,4 – 18,4)

v skupine s atezolizumabom (HR 0,78; 95 % CI 0,63 – 0,97; log-rank p = 0,025)



# „Triple blockade“

## IMspire150: vemurafenib + cobimetinib + (atezolizumab versus placebo)

Pridanie atezolizumabu k vemurafenibu a cobimetinibu významne predĺžilo medián prežívania bez progresie: **PFS**

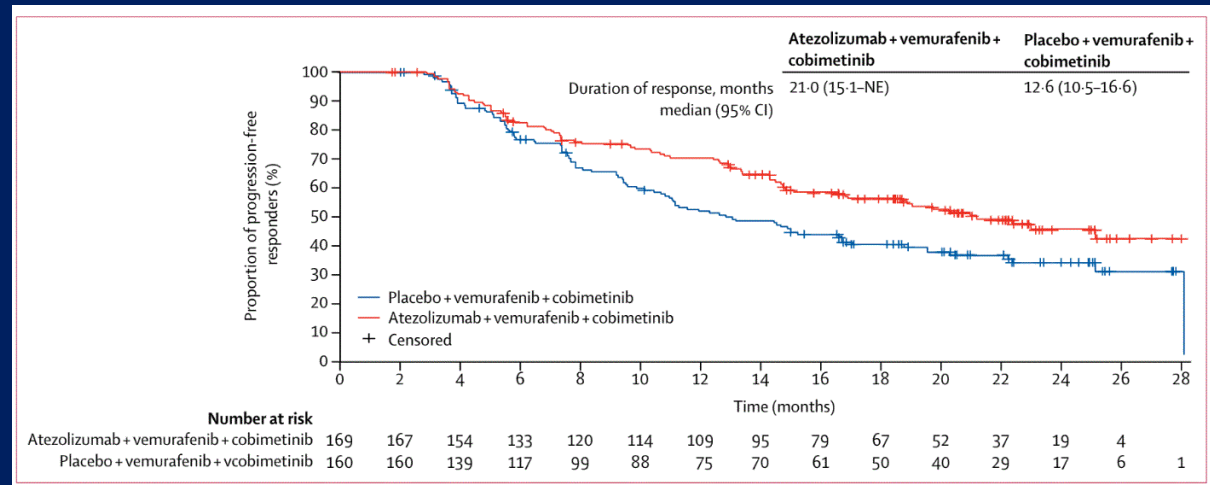
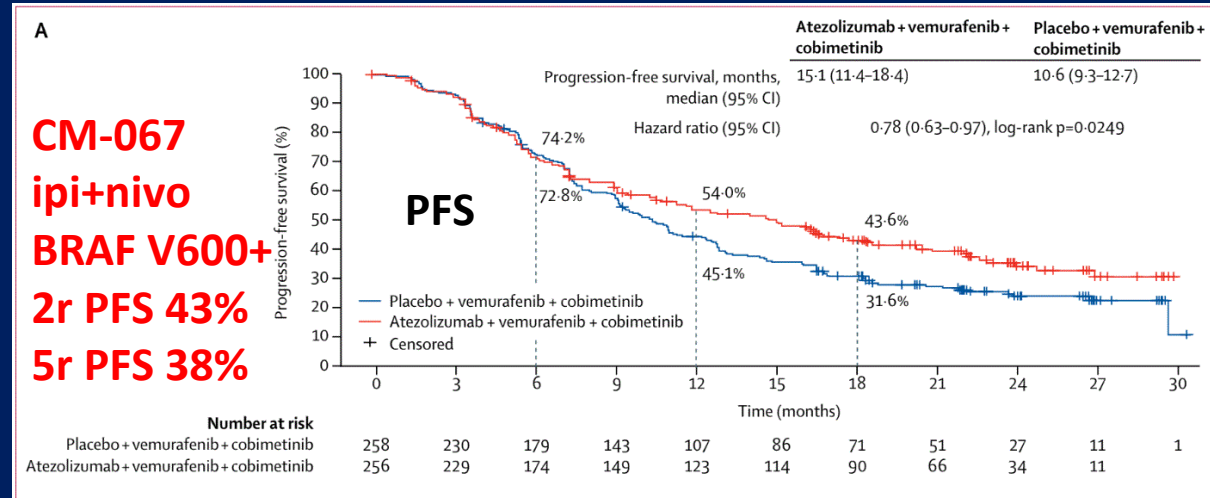
10,6 mesiaca (95 % IS 9,3 – 12,7) v kontrolnej skupine

do 15,1 mesiaca (11,4 – 18,4) v skupine s atezolizumabom

(HR 0,78; 95 % CI 0,63 – 0,97; log-rank p = 0,025)

Medián trvania odpovede **DOR** bol dlhší v skupine s atezolizumabom (**21 mesiacov**; 95 % CI 15,1 až neodhadnuteľné) v porovnaní s kontrolnou skupinou (**12,6 mesiaca**; 10,5 – 16,6 ).

Odhadovaná dvojrročná miera celkového prežitia bez udalostí bola 60 % v skupine s atezolizumabom oproti 53 % v skupine s placebom.



# „Triple blockade“

## NEGATÍVNE ŠTÚDIE Keynote-022 a COMBI-i

Rovnaké klinické výsledky ako IMspire150, len zlý štatistický dizajn štúdií?

nature  
medicine

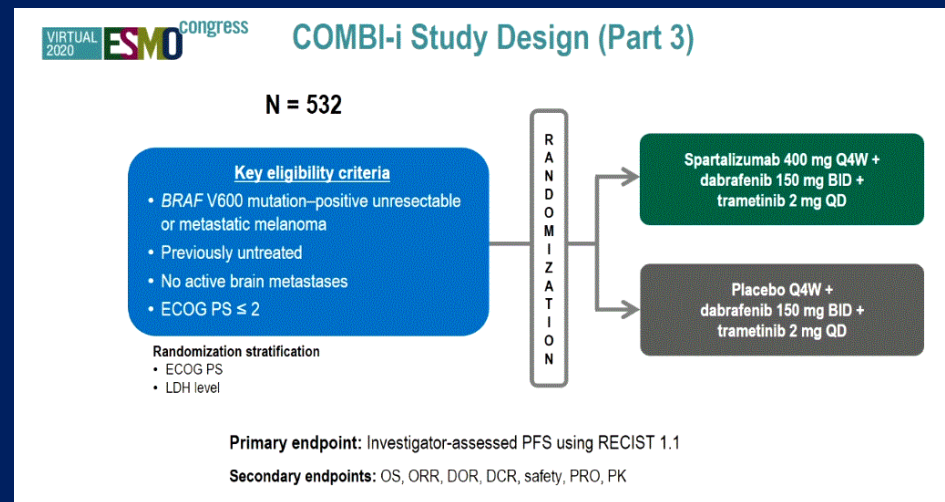
LETTERS

<https://doi.org/10.1038/s41591-019-0448-9>

### Dabrafenib, trametinib and pembrolizumab or placebo in *BRAF*-mutant melanoma

Paolo Antonio Ascierto<sup>1,18\*</sup>, Pier Francesco Ferrucci<sup>2,18\*</sup>, Rosalie Fisher<sup>3</sup>, Michele Del Vecchio<sup>4</sup>, Victoria Atkinson<sup>5</sup>, Henrik Schmidt<sup>6</sup>, Jacob Schachter<sup>7</sup>, Paola Queirolo<sup>8</sup>, Georgina V. Long<sup>9</sup>, Anna Maria Di Giacomo<sup>10</sup>, Inge Marie Svane<sup>11</sup>, Michal Lotem<sup>12</sup>, Gil Bar-Sela<sup>13</sup>, Felix Couture<sup>14</sup>, Bijoyesh Mookerjee<sup>15</sup>, Razi Ghori<sup>16</sup>, Nageatte Ibrahim<sup>16</sup>, Blanca Homet Moreno<sup>16</sup> and Antoni Ribas<sup>17,18\*</sup>

Ascierto, P. A. et al. Nat Med. 2019 Jun;25(6): 941 – 946.



Nathanm, P., et al. Spartalizumab plus dabrafenib and trametinib in patients with previously untreated *BRAF* V600–mutant unresectable or metastatic melanoma: results from the randomized part 3 of the Phase III COMBI-i trial. Presentation Number LBA43. ESMO Virtual Congress 2020, September 19-21, 2020.

## Relatlimab (RELA) + nivolumab (NIVO) versus NIVO in previously untreated metastatic or unresectable melanoma: Additional efficacy in RELATIVITY-047

F. Stephen Hodi,<sup>1</sup> Hussein A. Tawbi,<sup>2</sup> Evan J. Lipson,<sup>3</sup> Dirk Schadendorf,<sup>4</sup> Paolo A. Ascierto,<sup>5</sup> Luis Matamala,<sup>6,7</sup> Erika Castillo Gutiérrez,<sup>8</sup> Piotr Rutkowski,<sup>9</sup> Helen J. Gogas,<sup>10</sup> Christopher D. Lao,<sup>11</sup> Juliana Janoski De Menezes,<sup>12</sup> Stéphane Dalle,<sup>13</sup> Ana Arance,<sup>14</sup> Jean-Jacques Grob,<sup>15</sup> Laurence Toms,<sup>16</sup> Karin Jonczak,<sup>16</sup> Anne Marie Sobieski,<sup>16</sup> Georgina V. Long<sup>17</sup>

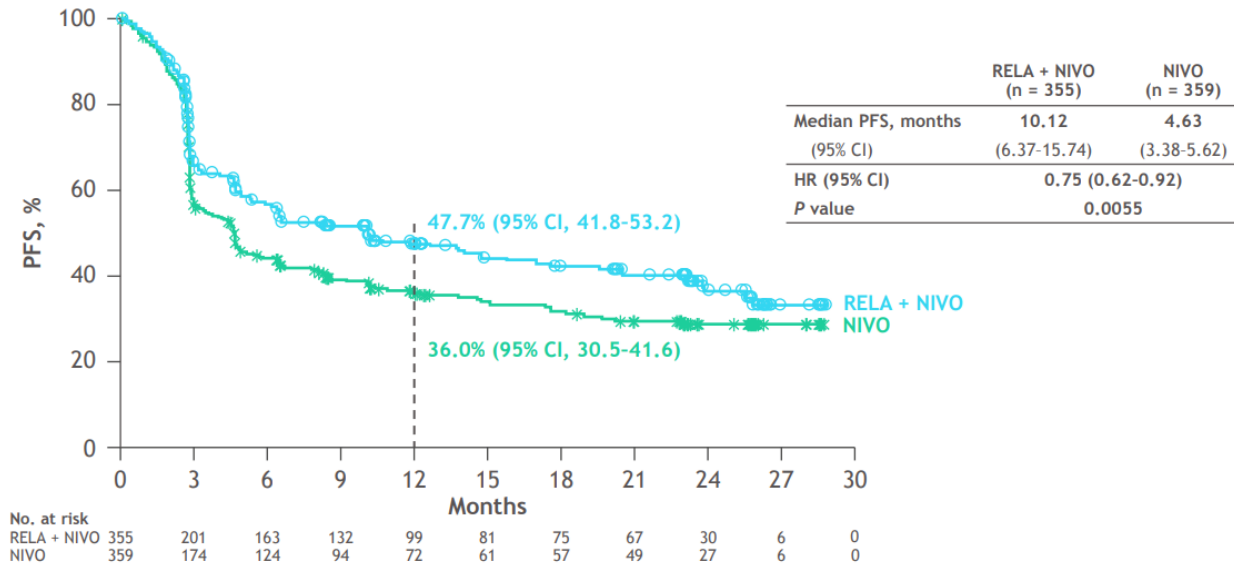
LAG-3 a PD-1 sú rozličné immúnne checkpointy (receptory), ktoré sú co-exprimované na TIL a prispievajú k vyčerpaniu a delícii lymfocytov (TIL) indukovanej tumorom.

### relatlimab je blokátor LAG-3 receptora

**RELA+NIVO**  
**pravdepodobne rovnaká efektivita ale nižšia toxicita ako**  
**IPI + NIVO**

#### RELATIVITY-047 demonstrated superior PFS benefit by BICR for RELA + NIVO versus NIVO

RELATIVITY-047



CI, confidence interval; HR, hazard ratio. Median follow-up was 13.2 months. All randomized patients. Statistical model for HR and P value: stratified Cox proportional hazard model and stratified log-rank test. Stratified by LAG-3 (≥ 1% vs < 1%), BRAF (mutation positive vs mutation wild-type), AJCC M stage (M0/M1any[0] vs M1any[1]). PD-L1 was removed from stratification because it led to subgroups with < 10 patients. Lipson EJ, et al. American Society of Clinical Oncology Congress; June 4-8, 2021. Abstract number 9503.

# **Záver imunoterapie pokročilého ochorenia:**

**Imunoterapia monoterapiou PD1 blokátorom pembrolizumab alebo nivolumab je preferovaná systémová liečba pokročilého malígneho melanómu bez metastatického postihnutia mozgu v 1. línii systémovej liečby, a to najmä pre extrémnu toxicitu kombinovanej PD1 a CTLA4 blokády (ipilimumab + nivolumab).**

**Na základe analýzy súčasne dostupných vedeckých údajov je imunoterapia anti-PD1 (s alebo bez CTLA4 blokády) preferovaná 1. línia systémovej liečby aj u pacientov s prítomnosťou BRAF V600E/K mutácie, pokiaľ nie je nutný rýchly nástup účinku. Tento záver je v súlade s ESMO smernicami z roku 2020.**

**Optimálna sekvencia alebo kombinácia imunoterapie a cielenej liečby BRAF + MEK TKI je predmetom intenzívneho klinického výskumu. Zlyhanie klinických štúdií na báze trojitej blokády kombinácie PD1 blokády a BRAF + MEK TKI ( Keynote-022 a COMBI-i) napriek pozitívnym výsledkom IMspire150 prinieslo sklamanie veľkých očakávaní.**

**Kombinovaná blokáda PD1 a CTLA4 ( nivolumab + ipilimumab na základe výsledkov klinickej štúdie CheckMate 204) na rozdiel od monoterapie PD1 blokátorom ( nivolumabom alebo pembrolizumabom) je preferovaná liečba v 1. línii asymptomatických mozgových metastáz.**

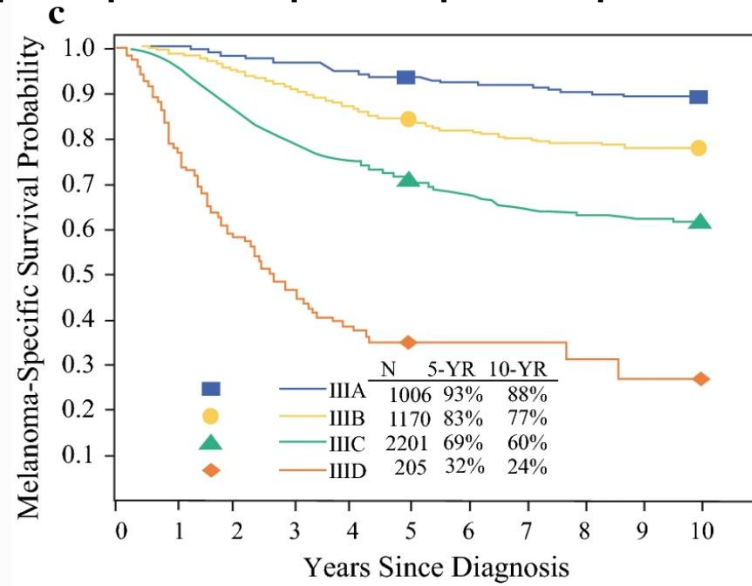
**U pacientov s BRAF pozitívnym ochorením s prítomnosťou symptomatických mozgových metastáz, ktoré vyžadujú liečbu kortikosteroidmi, zostáva kombinovaná BRAF + MEK TKI dabrafenibom a trametinibom na základe výsledkov štúdie COMBI MB liečbou prvej voľby.**

# Adjuvantná imunoterapia melanómu

## Vysokorizikový malígny melanóm

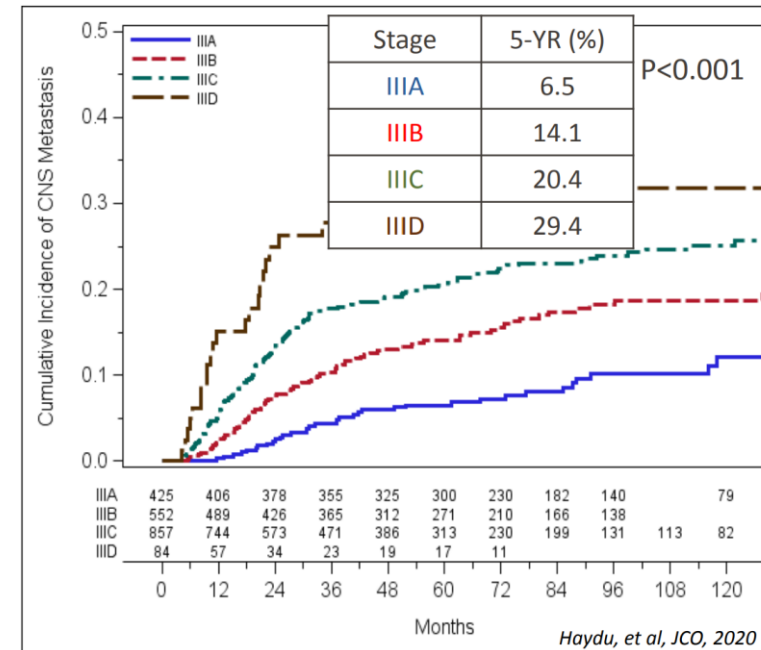
### patologické III. štádium AJCC 8th III.A-D

pravdepodobnosť prežitia špecifická pre melanóm



<b>Stage IIIA</b>	T1a/b, T2a	N1a, N2a	M0
<b>Stage IIIB</b>	T0	N1b, N1c	M0
	T1a/b, T2a	N1b/c, N2b	M0
	T2b, T3a	N1a/b/c, N2a/b	M0
<b>Stage IIIC</b>	T0	N2b/c, N3b/c	M0
	T1a/b, T2a/b, T3a	N2c, N3a/b/c	M0
	T3b, T4a	Any N ≥ N1	M0
	T4b	N1a/b/c, N2a/b/c	M0
<b>Stage IIID</b>	T4b	N3a/b/c	M0

kumulatívna incidencia CNS metastáz melanómu v III. štádiu



Haydu LE et al. Cumulative Incidence and Predictors of CNS Metastasis for Patients With American Joint Committee on Cancer 8th Edition Stage III Melanoma. J Clin Oncol. 2020 May 1;38(13):1429-1441

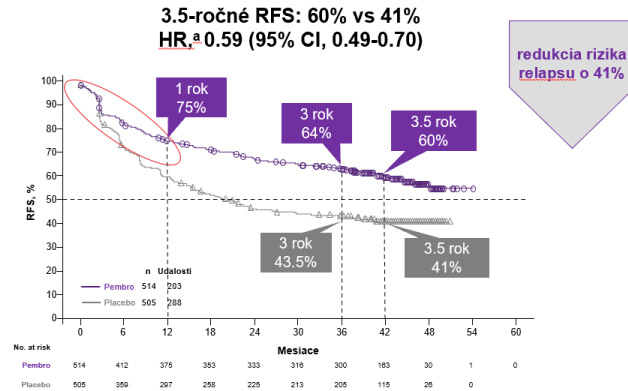
# Prežívanie bez relapsu ( RFS )

dabrafenib + trametinib pri BRAF V600+

pembrolizumab  
nivolumab

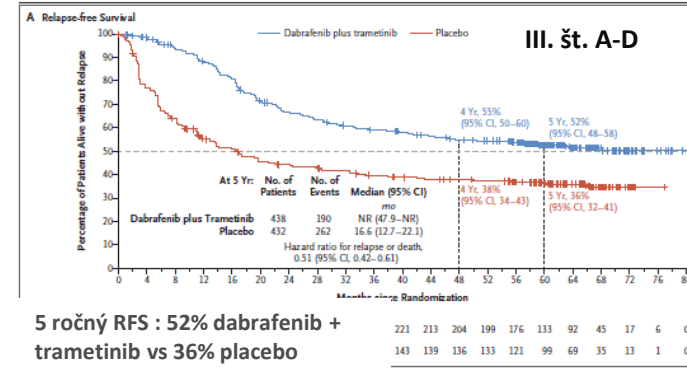
## KEYNOTE-054: Prežívanie bez relapsu (RFS) pembrolizumab vs placebo

III. št. A-D



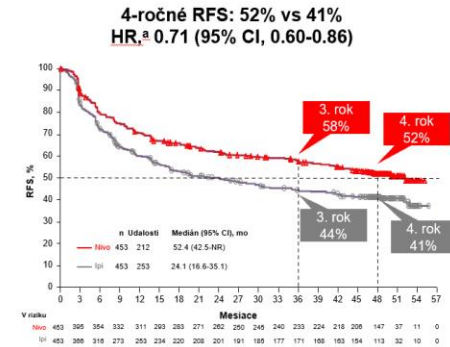
<sup>a</sup> Stratified by stage given at randomisation. Eggermont AMM, et al. ESMO 2020 [abstract LBA446]

## COMBI AD : dabrafenib + trametinib 5-ročné prežívanie bez relapsu: celková populácia



Dummer R. et al. *N Engl J Med.* 2020

## CheckMate 238: Prežívanie bez relapsu (RFS) Nivolumab vs Ipilimumab<sup>1,2</sup>



<sup>1</sup> Ipilimumab. <sup>2</sup> Stratified. 1. Ascierto F, et al. *Lancet Oncol.* Published online 19 September 2020; 2. Weber J, et al. ESMO 2020 [abstract 10760].

prof. Rodabe Amaria MD, PhD.  
MD Anderson CC

Nezodpovedané otázky v adjuvantnej liečbe  
lokálne pokročilého melanómu kože:

#### Adjuvant Therapy 2020—Unanswered Questions

- Is there an overall survival advantage conferred by adjuvant anti PD-1 antibody?
- In a patient with BRAF mutated disease, is adjuvant dabrafenib/trametinib or adjuvant anti PD-1 antibody superior?
- What is the role of adjuvant ipilimumab + nivolumab?
- What will be the effect of omitting completion lymph node dissections on the rate of loco-regional recurrences?
- Is there any data on rare melanoma subtypes (mucosal, acral)?

1. Existuje benefit celkového prežívania, ktorý poskytuje adjuvantná liečba anti-PD1 protilátkami?
2. **Je v populácii pacientov s BRAF mutovaným ochorením lepší adjuvantný dabrafenib/trametinib alebo adjuvantná anti-PD1 liečba?**
3. Aký je význam adjuvantnej liečby nivolumab + ipilimumab?
4. **Aký bude mať efekt vynechanie kompletnej disekcie lymfatických uzlín na rozsah výskytu lokoregionálnych rekurencií?**
5. Existujú klinické údaje o adjuvancii v raritných podtypoch ako akrálny a slizničný melanóm?

# EORTC 1325-MG/KEYNOTE-054 štúdia

## Kľúčový cieľ :

Vedie podávanie **pembrolizumabu počas 1 roka** k trvalému zlepšeniu prežívania bez recidívy (RFS) pri resekovanom vysoko rizikovom melanóme štádia III?

3-ročná miera RFS: **63,7 vs. 44,1 %** pre pembrolizumab vs. placebo;  
**HR, 0,56; 95 % IS, 0,47 – 0,68)**

Pembrolizumab ako adjuvantná liečba u pacientov s resekovaným vysoko rizikovým melanómom štádia III poskytol štatisticky významné a klinicky relevantné 20 % zlepšenie podielu RFS po 3 rokoch v porovnaní s placebom a mal bezpečnostný profil v súlade s už definovaným spektrom toxicity.

Tieto výsledky potvrdzujú klinickú efektivitu pembrolizumabu v adjuvancii po resekcii melanómu štádia III s vysokým rizikom.

Očakáva sa, že toto zlepšenie v RFS sa premietne aj do zlepšenia celkového prežívania, keď budú k dispozícii výsledky dlhodobého sledovania.

Eggermont et al. Longer Follow-Up Confirms Recurrence-Free Survival Benefit of Adjuvant Pembrolizumab in High-Risk Stage III Melanoma: Updated Results From the EORTC 1325-MG/KEYNOTE-054 Trial.

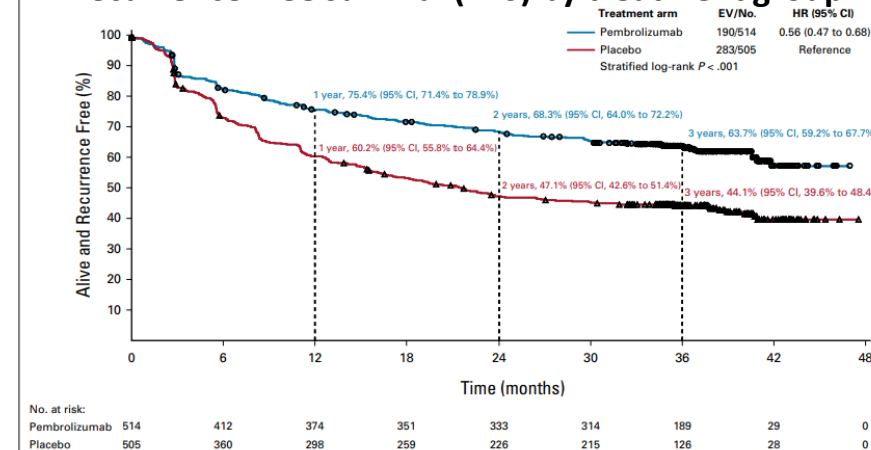
J Clin Oncol. 2020 Nov 20;38(33):3925-3936.

# Longer Follow-Up Confirms Recurrence-Free Survival Benefit of Adjuvant Pembrolizumab in High-Risk Stage III Melanoma: Updated Results From the EORTC 1325-MG/KEYNOTE-054 Trial

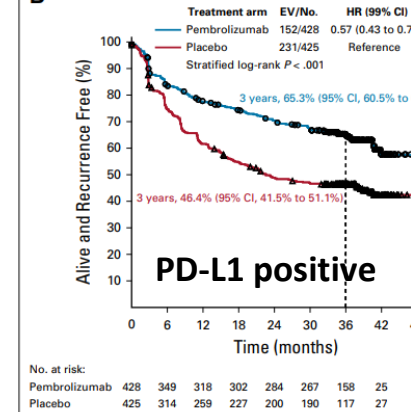


Alexander M. M. Eggermont, MD, PhD<sup>1</sup>; Christian U. Blank, MD, PhD<sup>2</sup>; Mario Mandala, MD<sup>3</sup>; Georgina V. Long, BSc, MBBS<sup>4</sup>; Victoria G. Atkinson, MBBS<sup>5</sup>; Stéphane Dalle, MD, PhD<sup>6</sup>; Andrew M. Haydon, MBBS, PhD<sup>7</sup>; Andrey Meshcheryakov, MD, PhD<sup>8</sup>; Adnan Khattak, MD<sup>9</sup>; Matteo S. Carlino, BMedSc, MBBS<sup>10</sup>; Shahneen Sandhu, MD<sup>11</sup>; James Larkin, PhD<sup>12</sup>; Susana Puig, MD, PhD<sup>13</sup>; Paolo A. Ascierto, MD<sup>14</sup>; Piotr Rutkowski, MD, PhD<sup>15</sup>; Dirk Schadendorf, MD, PhD<sup>16,17</sup>; Rutger Koornstra, MD, PhD<sup>18</sup>; Leonel Hernandez-Aya, MD<sup>19</sup>; Anna Maria Di Giacomo, MD<sup>20</sup>; Alfonsus J. M. van den Eertwegh, MD, PhD<sup>21</sup>; Jean-Jacques Grob, MD<sup>22</sup>; Ralf Gutzmer, MD<sup>23</sup>; Rahima Jamal, MD, BSc<sup>24</sup>; Paul C. Lorigan, MD<sup>25</sup>; Alexander C. J. van Akkooi, MD, PhD<sup>2</sup>; Clemens Krepler, MD<sup>26</sup>; Nageatte Ibrahim, MD<sup>26</sup>; Sandrine Marreaud, MD<sup>27</sup>; Michal Kicinski, PhD<sup>27</sup>; Stefan Suci, PhD<sup>27</sup>; and Caroline Robert, MD, PhD<sup>28</sup>

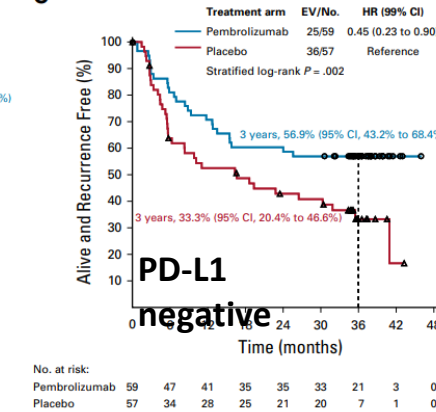
## A Recurrence-free survival (RFS) by treatment group



## B PD-L1 positive



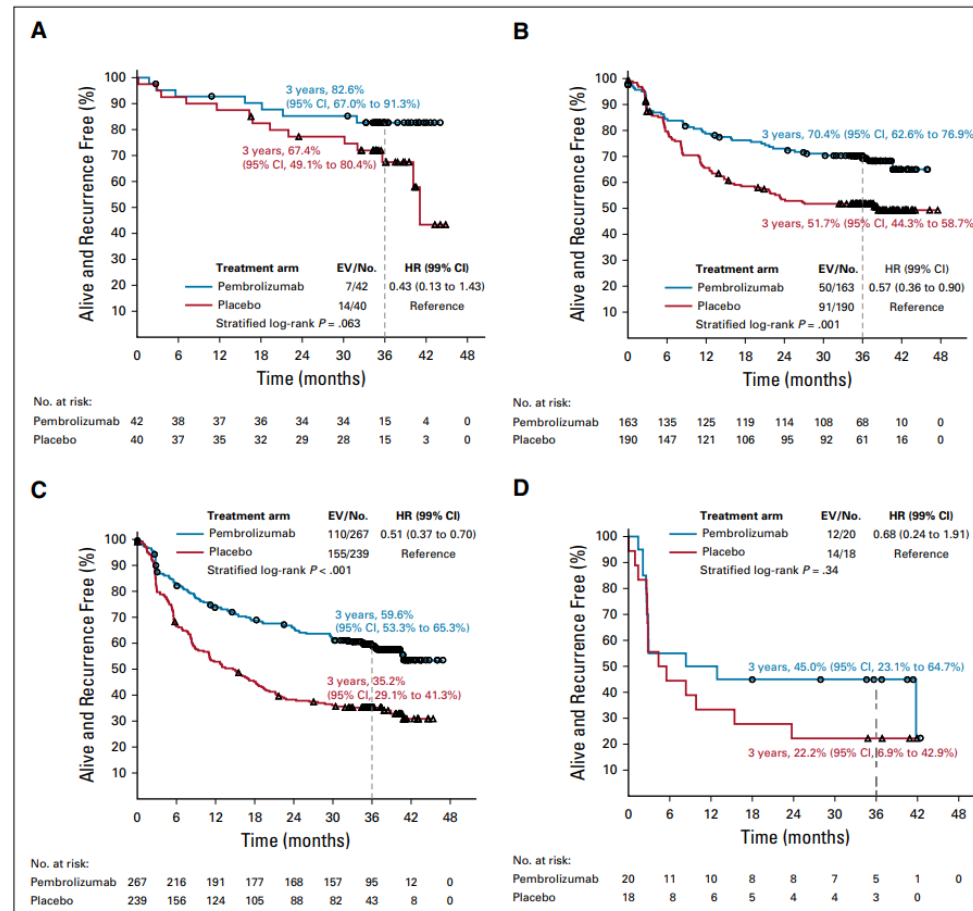
## C PD-L1 negative





# EORTC 1325-MG/KEYNOTE-054 štúdia

Prežitie bez recidívy podľa liečebnej skupiny podľa:  
American Joint Committee on Cancer Cancer Staging Manual (eighth edition; AJCC-8). (A) štádium IIIA. (B) štádium IIIB. (C) štádium IIIC. (D) štádium IIID.



Eggermont et al. Longer Follow-Up Confirms Recurrence-Free Survival Benefit of Adjuvant Pembrolizumab in High-Risk Stage III Melanoma: Updated Results From the EORTC 1325-MG/KEYNOTE-054 Trial.

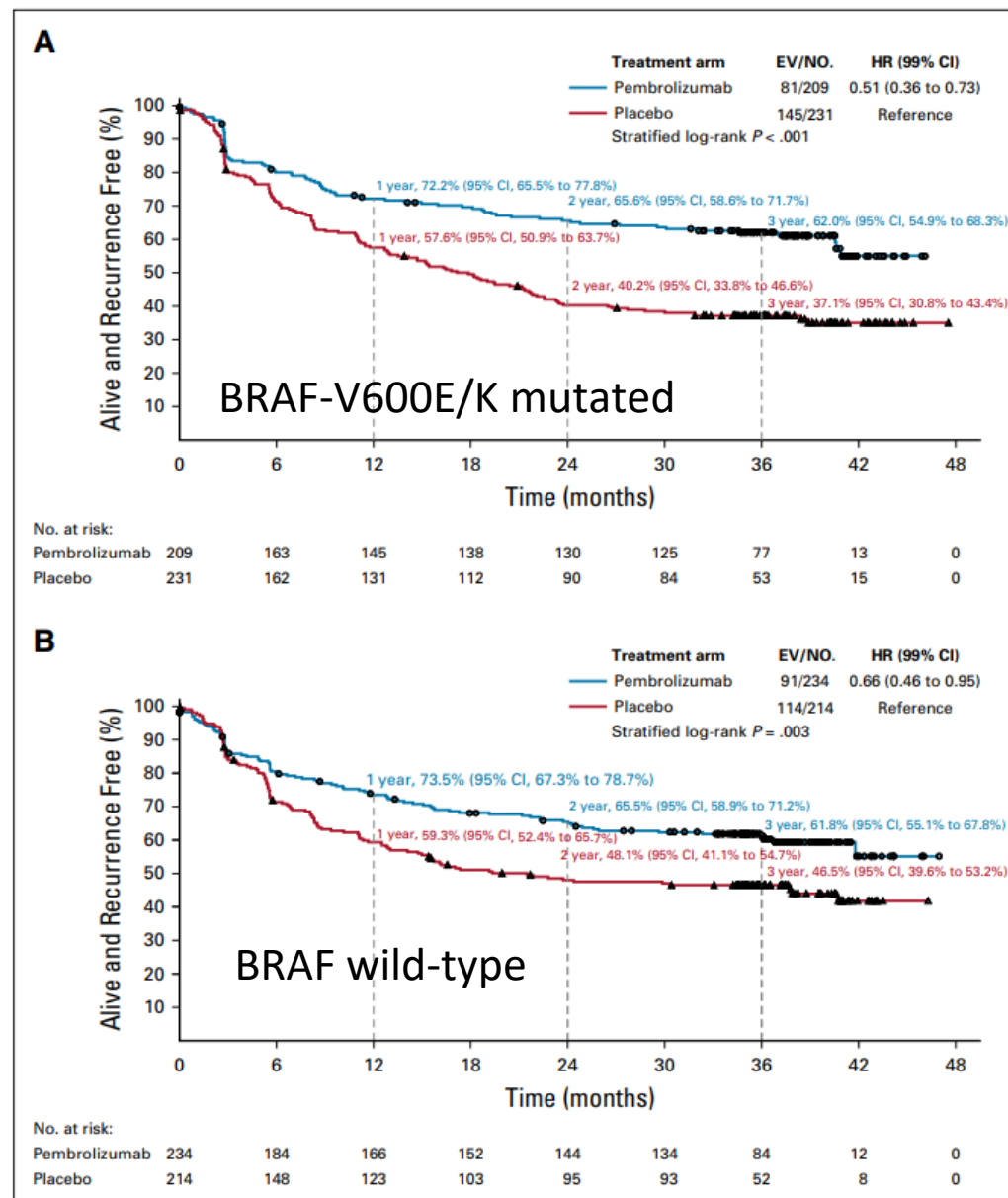
J Clin Oncol. 2020 Nov 20;38(33):3925-3936.

# EORTC 1325-MG/KEYNOTE-054 štúdia

Prežitie bez recidívy podľa liečebnej skupiny:

(A) BRAF-V600E/K mutovaný melanóm.

(B) BRAF nemutovaný melanóm



# EORTC 1325-MG/KEYNOTE-054 štúdia

3,5-ročné prežitie bez vzdialených metastáz bolo vyššie v skupine s pembrolizumabom ako v skupine s placebom v populácii ITT (**65,3 %** [95 % IS 60,9 – 69,5] v skupine s pembrolizumabom

**oproti 49,4 %** [44,8 – 53,8] v skupine s placebom;

**HR 0,60** [95 % CI 0,49 – 0,73];  $p < 0,0001$ ).

Lancet Oncol 2021; 22: 643–54

## Adjuvant pembrolizumab versus placebo in resected stage III melanoma (EORTC 1325-MG/KEYNOTE-054): distant metastasis-free survival results from a double-blind, randomised, controlled, phase 3 trial



Alexander M M Eggermont, Christian U Blank, Mario Mandalà, Georgina V Long, Victoria G Atkinson, Stéphane Dalle, Andrew M Haydon, Andrey Meshcheryakov, Adnan Khattak, Matteo S Carlino, Shahneen Sandhu, James Larkin, Susana Puig, Paolo A Ascierto, Piotr Rutkowski, Dirk Schadendorf, Rutger Koornstra, Leonel Hernandez-Aya, Anna Maria Di Giacomo, Alfonsus J M van den Eertwegh, Jean-Jacques Grob, Ralf Gutzmer, Rahima Jamal, Paul C Larigan, Alexander C J van Akkooi, Clemens Krepler, Nageatte Ibrahim, Sandrine Marreaud, Michal Kicinski, Stefan Suciu\*, Caroline Robert\*, for the EORTC Melanoma Group

