

31. Mai 2020

r/m HNSCC: Erstlinienbehandlung mit Pembrolizumab mono und in Kombination mit Platin-basierter Chemotherapie verlängert PFS2

Pembrolizumab (KEYTRUDA®) ist als Monotherapie oder in Kombination mit einer Platin- und 5-Fluorouracil (5-FU)-Chemotherapie zur Erstlinienbehandlung des metastasierenden oder nicht resezierbaren rezidivierenden Plattenepithelkarzinoms der Kopf-Hals-Region (r/m HNSCC) bei Erwachsenen mit PD-L1-exprimierenden Tumoren mit einem Combined Positive Score (CPS) ≥ 1 zugelassen (1). Zulassungsrelevant waren die Daten der Phase-III-Studie KEYNOTE-048, die für die Monotherapie und die Kombinationstherapie einen Überlebensvorteil gegenüber dem Standard-Chemotherapieregime EXTREME bei Tumoren mit CPS ≥ 1 nachgewiesen hatten (2). Nun zeigt eine auf dem virtuellen ASCO-Kongress 2020 (ASCO20 Virtual) vorgestellte Analyse der Studie, dass unter dem Einfluss von Pembrolizumab in der Erstlinie auch die Zeit bis zur Progression nach der folgenden Therapielinie verlängert wird (3).

Die randomisierte Phase-III-Studie KEYNOTE-048 hatte erfolversprechende Daten für Pembrolizumab in Kombination mit einer Platin-basierter Chemotherapie oder als Monotherapie im Vergleich zum Therapiestandard EXTREME (Platin, 5-FU und Cetuximab) bei 882 Patienten mit r/m HNSCC gezeigt und die Basis für die Erstlinienzulassung von Pembrolizumab in der EU in dieser Indikation gebildet (1). Pembrolizumab mono war bei PD-L1-Hochexprimierern (CPS ≥ 20) dem EXTREME-Regime hinsichtlich des Gesamtüberlebens (OS) überlegen (HR=0,61; p=0,0007), ebenso bei der Population CPS ≥ 1 (HR=0,78; p=0,0086), während für die Gesamtpopulation eine Nichtunterlegenheit gegenüber EXTREME dokumentiert wurde - bei überlegenem Sicherheitsprofil (2). Unter der Kombination Pembrolizumab/Chemotherapie zeigte sich der OS-Vorteil zugunsten der Pembrolizumab-basierten Therapie sowohl bei den Populationen CPS ≥ 20 , CPS ≥ 1 und der Gesamtpopulation (HR=0,60 bzw. 0,65 bzw. 0,72) bei vergleichbarem Sicherheitsprofil zwischen beiden Behandlungsarmen (2).

Bisher wurde allerdings nicht untersucht, ob sich die Erstlinienbehandlung mit Pembrolizumab mono oder in Kombination mit Chemotherapie auch auf nachfolgende Therapielinien, genauer auf die progressionsfreie Zeit nach diesen Folgetherapien (PFS2), auswirkte. Prof. Dr. Kevin Joseph Harrington, London, UK und Kollegen evaluierten in diesem Kontext den Einfluss einer Pembrolizumab-basierten Firstline-Therapie auf das PFS2 - definiert als Zeit von der Randomisierung bis zur Erkrankungsprogression unter einer nachfolgenden Zweitlinientherapie oder bis zum Tod. Das PFS2 wurde explorativ ermittelt (Datenschnitt 25.02.2019).

Wie Harrington berichtete, erhielt etwa die Hälfte der 882 Patienten der KEYNOTE-048-Studie (n=422) eine nachfolgende Therapielinie - davon 149 Patienten (49,2%) der Pembrolizumab (P)-Gruppe, 115 Patienten (40,9%) der Pembrolizumab/Chemotherapie (P+C)-Gruppe und 159 Patienten (53,0%) der EXTREME (E)-Gruppe. Die häufigste nachfolgende Behandlung war eine Chemotherapie (P: 44,9%; P+C: 31,3%; E: 34,0%), seltener war die Therapie mit einem EGFR-Inhibitor (P: 19,6%; P+C: 13,2%; E: 6,3%) oder einem Checkpoint-Inhibitor (P: 2,0%; P+C: 4,3%; E: 16,7%) (3).

Das mediane PFS2 war bei Patienten mit Tumoren CPS ≥ 1 , die in der Erstlinie P oder P+C erhalten hatten, konsistent länger als bei den Patienten, die E als Erstlinienbehandlung erhalten hatten. Bei Vorbehandlung mit P

lag das mediane PFS2 gegenüber der E-Vorbehandlung im Falle von CPS ≥ 20 bei 11,7 vs. 9,4 Monaten (HR=0,64) und im Falle von CPS ≥ 1 bei 9,4 vs. 8,8 Monaten (HR=0,80) bei einer 24-Monats-PFS2-Rate von 27,0 vs. 12,5% (CPS ≥ 20) bzw. 22,0 vs. 9,9% (CPS ≥ 1) (3).

Im Falle der P+C-Gruppe betraf die Überlegenheit der Pembrolizumab-basierten Therapie auch die Gesamtpopulation der Patienten unabhängig von der PD-L1-Expression. Bei Vorbehandlung mit P+C lag das mediane PFS2 gegenüber der E-Vorbehandlung im Falle von CPS ≥ 20 bei 11,3 vs. 9,7 Monaten (HR=0,63), im Falle von CPS ≥ 1 bei 10,3 vs. 8,9 Monaten (HR=0,66) und im Falle der Gesamtpopulation bei 10,3 vs. 9,0 Monaten (HR=0,74) bei einer 24-Monats-PFS2-Rate von 28,9 vs. 12,0% (CPS ≥ 20) bzw. 23,7 vs. 9,0% (CPS ≥ 1) bzw. 21,4 vs. 10,5% (Gesamtpopulation).

Die aktuellen Ergebnisse zeigen, dass das Einbeziehen von Pembrolizumab in die Erstlinienbehandlung – entweder als Monotherapie oder als Kombinationspartner einer Chemotherapie – bei Patienten mit PD-L1-exprimierenden r/m HNSCC die progressionsfreie Zeit nach der folgenden Therapielinie verlängert. „Diese Daten untermauern weiterhin den Einsatz von Pembrolizumab oder Pembrolizumab + Chemotherapie als Erstlinientherapie beim r/m HNSCC“, so Harringtons Fazit.

Dr. rer. nat. Claudia Schöllmann

Quelle: ASCO20 Virtual

Literatur:

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

(2) Burtneß B et al. *Lancet* 2019;394(10212):1915-28.

(3) Harrington KJ et al. KEYNOTE-048: Progression after the next line of therapy following pembrolizumab (P) oder P plus chemotherapy (P+C) vs EXTREME (E) as first-line (1L) therapy for recurrent/metastatic (R/M) head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC). ASCO20 Virtual, [Abstract 6505](#).