

31. Mai 2020

Rezidiertes Ovarialkarzinom: Trend zu besserem Ansprechen auf Pembrolizumab-Monotherapie bei höherer PD-L1-Expression

Das Ovarialkarzinom ist im Allgemeinen ein schwach immunogener Tumor, Monotherapien mit Immuncheckpoint-Inhibitoren zeigen bisher nur geringe Wirksamkeit mit Gesamtansprechraten um 10% (1). Auch in einer Interimsanalyse der Phase-II-Studie KEYNOTE-100 wurde bei Patientinnen mit fortgeschrittenem rezidierten Ovarialkarzinom nur eine moderate Wirksamkeit einer Monotherapie mit dem PD-1-Inhibitor Pembrolizumab (KEYTRUDA®) beobachtet (2). Zum diesjährigen virtuellen Kongress der ASCO (ASCO20 Virtual) wurde die finale Analyse der Studie präsentiert. Zwar bestätigte sich die moderate Antitumor-Wirksamkeit der Immuntherapie, allerdings verwies Prof. Dr. Ursula A. Matulonis, Boston, MA, USA, auf einen Trend hin zu einem besseren Ansprechen und längerem Gesamtüberleben (OS) der Patientinnen mit intensiv vorbehandeltem Ovarialkarzinom-Rezidiv mit zunehmender PD-L1-Expression (3).

Wie Matulonis in einer Oral Abstract Session beim ASCO20 Virtual berichtete, war der Datenschnitt der vom Protokoll vorgeschriebenen finalen Auswertung der einarmigen unverblindeten Studie der 18.09.2019; die mediane Nachbeobachtungszeit betrug rund 38 Monate. Die Patientinnen in Kohorte A (n=285) hatten im rezidierten Stadium höchstens 2 Chemotherapielinien erhalten, ihr Platin- oder Therapie-freies Intervall (PFI/TFI) betrug zwischen 3 und 12 Monaten. In Kohorte B (n=91) hatten die Frauen bereits 3-5 Chemotherapielinien erhalten, ihr PFI/TFI betrug mind. 3 Monate. Die Patientinnen wurden mit 200 mg Pembrolizumab alle 3 Wochen über max. 2 Jahre oder bis zur Krankheitsprogression oder inakzeptabler Toxizität behandelt. Im Median waren die 376 Patientinnen 61 Jahre alt, 75,3% hatten ein high-grade seröses Ovarialkarzinom. Primärer Studienendpunkt der KEYNOTE-100 war die objektive Ansprechraten (ORR) nach RECIST v1.1-Kriterien, ermittelt in einem zentralen Review.

In der Gesamtpopulation lag die ORR laut Matulonis in Kohorte A bei 8,1% und in Kohorte B bei 9,9% (Gesamtpopulation 8,5%) bei einer medianen Dauer des Ansprechens von 8,3 bzw. 23,6 Monaten bzw. 10,2% in der Gesamtpopulation. In 67,7% der Fälle hielt das Ansprechen mind. 6 Monate an. Bei 31,6% der Patientinnen in beiden Kohorten (n=119) war eine Tumorschrumpfung nachweisbar. Hinsichtlich des medianen OS (ca. 18 Monate) und progressionsfreien Überlebens (PFS, 2,1 Monate) unterschieden sich beide Kohorten nicht.

Wie Matulonis berichtete, zeigte sich interessanterweise ein Trend hin zu einem besseren Ansprechen mit zunehmender PD-L1-Expression, der in Kohorte 2 besonders ausgeprägt war: Bei den Patientinnen mit einem Combined Positive Score (CPS) ≥ 1 lag die ORR bei 6,9% (Kohorte A) bzw. 10,2% (Kohorte B) und bei den Patientinnen mit einem CPS ≥ 10 bei 11,6% bzw. 18,2%. Auch beim medianen OS zeigte sich ein ähnliches Bild wie bei den Ansprechraten: Je höher der CPS, umso stärker war der Trend hin zu einem längeren medianen OS. Das mediane OS in beiden Kohorten betrug bei allen Patientinnen 18,7 Monate, bei CPS ≥ 1 20,6 Monate und bei CPS ≥ 10 22,0 Monate. Das längste mediane OS von 24 Monaten zeigten – analog zur ORR – die Patientinnen in Kohorte B mit einem CPS ≥ 10 .

Bei 73,7% der Patientinnen kam es zu Nebenwirkungen aller Grade, bei 20,5% zu unerwünschten Effekten ab Grad 3. Matulonis betonte, dass keine neuen Sicherheitssignale beobachtet wurden.

Auch wenn die Wirksamkeit der Monotherapie mit Pembrolizumab insgesamt nur als moderat bezeichnet werden kann, so zeigt sich doch auch beim rezidierten Ovarialkarzinom, dass das Ansprechen, wenn es erfolgt, längerfristig ist. Typischerweise sprach ein Großteil der Patientinnen mit aggressiver und intensiv vorthersapierter Erkrankung mind. 6 Monate an, wie Matulonis berichtete, wobei ein Trend hin zu einem besseren Ansprechen bei höherer PD-L1-Expression beobachtet wurde. Wie Matulonis berichtete, werden sich weitere Analysen der Suche nach Biomarkern widmen, die prädiktiv für das Ansprechen auf Pembolizumab sind.

Dr. rer. nat. Claudia Schöllmann

Quelle: ASCO20 Virtual

Literatur:

(1) Gaillard ST et al. Gynecol Oncol Res Pract 2016;3:11.

(2) Matulonis UA et al. Ann Oncol 2019;30:1080-7.

(3) Matulonis UA et al. Final results from the KEYNOTE-100 trial of pembrolizumab in patients with advanced recurrent ovarian cancer.

ASCO20 Virtual, [Abstract 6005](#) und Oral Presentation.