

03. Juni 2018

Hoffnung für Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren: Vielversprechende Wirksamkeit einer Kombinationstherapie mit Lenvatinib und Pembrolizumab

Tumoren im Kopf- und Halsbereich gehören zu den weltweit häufigsten malignen Erkrankungen. Aufgrund ihrer Nähe zu lebenswichtigen Strukturen können Kopf-Hals-Tumoren nicht immer vollständig operativ entfernt werden und bei einer Radiatio kann das umliegende Gewebe in Mitleidenschaft gezogen werden. Deshalb besteht ein hoher medizinischer Bedarf an neuen Behandlungsoptionen. Eine Kombinationstherapie aus dem Tyrosinkinase-Inhibitor Lenvatinib und dem Immuncheckpoint-Inhibitor Pembrolizumab (KEYTRUDA[®]) zeigt nun in einer Phase-Ib/II-Studie erstmals eine erfolgversprechende Wirksamkeit bei handhabbarer Toxizität. Die aktuellen Studiendaten wurden im Rahmen des 54. Jahreskongress der American Society of Clinical Oncology (ASCO) in Chicago/IL (USA) im Rahmen einer Postersession präsentiert (1) und im Rahmen einer "Poster Discussion" diskutiert (2).

Immuntherapien sind bereits bei unterschiedlichen fortgeschrittenen Krebserkrankungen etabliert. Nun werden Immun-Checkpoint-Inhibitoren wie Pembrolizumab auch bei Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren im Hinblick auf ihre Wirksamkeit und Verträglichkeit geprüft. Pembrolizumab als Monotherapie hat bereits in früheren klinischen Untersuchungen eine antitumorale Wirksamkeit und akzeptable Verträglichkeit bei Kopf-Hals-Tumoren gezeigt (3-5). Nun wurde der Checkpoint-Inhibitor in einer Phase-Ib/Plattenepithelkarzinomen im Kopf-Hals-Bereich in Kombination mit dem Multikinase-Inhibitor Lenvatinib eingesetzt (2, 3), einem Hemmstoff der Tyrosinkinasen VEGFR 1-3, FGFR 1-4, PDGFR α , RET und KIT. In der Studie sollte evaluiert werden, ob die in den früheren Studien erreichten vergleichsweise bescheidenen Ansprechraten (< 20%) auf eine Pembrolizumab-Monotherapie durch die Kombination möglicherweise verbessert werden können.

In der multizentrischen, offenen Studie erhielten Patienten mit klinisch gesicherten metastasierten Kopf-Hals-Tumoren Lenvatinib (20 mg/Tag oral) plus Pembrolizumab (200 mg alle 3 Wochen i.v.). Die Patienten mussten in einem guten Allgemeinzustand sein (ECOG-Performance-Status \leq 1). Das Tumormonitoring erfolgte nach Einschätzung der Prüfarzte anhand immunbezogener RECIST-Kriterien (irRECIST). Der primäre Endpunkt des Phase-II-Teils der Studie war die objektive Ansprechrate nach 24 Wochen (ORRWK24), sekundäre Endpunkte unter anderem die objektive Ansprechrate (ORR), das progressionfreie Überleben (PFS) und die Dauer des Ansprechens (DOR) nach Einschätzung der Prüfarzte anhand irRECIST.

Zum Zeitpunkt der Analyse (Datenschnitt 1. Dezember 2017) waren 22 Patienten, davon 18 Männer, in die Studie eingeschlossen. 91% von ihnen waren mit mind. einer Antitumortherapie vorbehandelt, die meisten (63%) hatten im Vorfeld eine antitumorale Therapie erhalten. 77,3% der Patienten waren PD-L1-positiv, bei den übrigen war der PD-L1-Status nicht bekannt.

Die Interimsanalyse der noch laufenden Studie ergab eine ORRWK24 von 36,4% und eine ORR von 40,9%. Das mediane PFS lag bei 8,2 Monaten und die mediane DOR bei 13,3 Monaten. Die 12-Monats-PFS-Rate betrug 41,9%.

Nebenwirkungen jeden Grades traten bei 95,5% der Patienten (68,5% Grad 3, 4,5% Grad 4) auf, wobei Fatigue

(50%, Grad 3 4,5%), Hypertonie (40,9%, Grad 3; 18,2) und Diarrhoe (36,4%, Grad 3 4,5%) am häufigsten waren. 5 Patienten erlitten schwere Nebenwirkungen und es wurden 5 Todesfälle durch unerwünschte Effekte dokumentiert, von denen aber keiner als behandlungsassoziiert angesehen wurde. Die Toxizitäten sind nach Ansicht der Autoren durch supportive Maßnahmen sowie Dosisunterbrechungen oder -reduktionen handhabbar. Neue Sicherheitssignale wurden nicht beobachtet.

Die Autoren ziehen aus den vorliegenden Daten folgendes Fazit: Bei Patienten mit Plattenepithelkarzinomen im Kopf-Hals-Bereich konnte durch eine Kombination aus Lenvatinib und Pembrolizumab in einer Phase-Ib/II-Studie (Zwischenanalyse) eine erfolgversprechende klinische Aktivität bei handhabbarer Toxizität erreicht werden. Die ORR von rund 41% ist für diese schwer behandelbare Patientenpopulation bemerkenswert – insbesondere im Vergleich zu den früher erreichten Ergebnissen mit einer Pembrolizumab-Monotherapie (ORR: 18%, 15% und 16% in den Studien KEYNOTE-012, -040 und 055) [3-5]. Auch das erreichte mediane PFS von 8,2 Monaten ist ein deutlicher Benefit gegenüber rund 2 Monaten in den erwähnten Studien. Die Daten unterstützen die weitere Evaluation der Kombinationstherapie bei Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren.

red

Quelle: ASCO 2018

Literatur:

- (1) Taylor MH et al. A phase 1b/2 trial of lenvatinib plus pembrolizumab in patients with squamous cell carcinoma of the head and neck. *J Clin Oncol* 36, 2018 (suppl; abstr 6016)
- (2) William WN. Vortrag im Rahmen der Poster Discussion Session "Head and Neck Cancer", ASCO 2018, 02. Juni 2018
- (3) Seiwert TY et al. *Lancet Oncol* 2016;17: 956-965
- (4) Bauml J et al. Pembrolizumab for Platinum- and Cetuximab-Refractory Head and Neck Cancer: Results From a Single-Arm, Phase II Study *J Clin Oncol.* 2017;35(14):1542-1549
- (5) Cohen EE et al. *Ann Oncol* 2017;28:Suppl 5, Abstract LBA45_PR