

13. Juni 2019

---

## KEYNOTE-048: Finale Analyse zu Mono- und Kombinationstherapie mit Pembrolizumab

**Auf der Jahrestagung 2019 der American Society of Clinical Oncology (ASCO) wurde die finale Analyse der zulassungsrelevanten Phase-III-Studie KEYNOTE-048 präsentiert. In dieser Studie wurde der PD-1-Inhibitor Pembrolizumab sowohl als Monotherapie als auch in Kombination mit einer Chemotherapie zur Erstlinienbehandlung des rezidivierenden oder metastasierenden Plattenepithelkarzinoms der Kopf-Hals-Region (HNSCC) untersucht. Erstmals werden Daten dieser Studie zum Gesamtüberleben (OS) unter Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie in Abhängigkeit von der PD-L1-Expression der Tumoren sowie aus dem Pembrolizumab-Monotherapiearm im Gesamtkollektiv und unabhängig vom PD-L1-Status des Tumors veröffentlicht.**

### **Überlegenes OS in der Interimsanalyse**

Die Interimsanalyse dieser Studie wurde bereits 2018 auf der Jahrestagung der European Society for Medical Oncology (ESMO) präsentiert. Diese zeigte ein überlegenes OS unter Pembrolizumab (KEYTRUDA®) in Kombination mit Chemotherapie im Gesamtkollektiv sowie unter Pembrolizumab-Monotherapie bei Patienten, deren Tumoren PD-L1 mit einem kombinierten positiven Score (CPS)  $\geq 20$  und  $\geq 1$  exprimieren im Vergleich zu Patienten unter der aktuellen Standardtherapie (EXTREME-Schema).

### **Reduktion des Sterberisikos**

Die aktuell präsentierten Daten der finalen Analyse zeigten, dass das Sterberisiko durch Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie (Carboplatin oder Cisplatin plus 5-Fluorouracil (5-FU)) bei Patienten, deren Tumoren PD-L1 mit einem CPS  $\geq 20$  exprimieren, um 40% reduziert werden konnte. Das Gesamtüberleben war unter der Pembrolizumab-Kombinationstherapie (Pembrolizumab + Chemotherapie) mit 14,7 Monaten (95%-KI: 10,3-19,3) signifikant länger als unter dem EXTREME-Schema (Cetuximab mit Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU) mit 11,0 Monaten (95%-KI: 9,2-13,0) (HR=0,60; 95%-KI: 0,45-0,82 p=0,0004). Für den dualen primären Endpunkt, das progressionsfreie Überleben (PFS), wurde unter der Pembrolizumab-Kombinationstherapie für die Patientenpopulation mit CPS  $\geq 20$  im Vergleich zum EXTREME-Schema keine statistische Signifikanz erreicht (HR=0,73; 95%-KI: 0,55-0,97; p=0,0162).

### **OS signifikant länger**

Neue Ergebnisse für die Population mit CPS  $\geq 1$  zeigten, dass das Sterberisiko um 35% reduziert wurde, wenn die Patienten Pembrolizumab in Kombination mit einer Chemotherapie erhielten. Das OS war für diese Patienten signifikant länger (13,6 Monate (95%-KI: 10,7-15,5)) als unter dem EXTREME-Schema (10,4 Monate (95%-KI: 9,1-11,7)) (HR=0,65; 95%-KI: 0,53-0,80); p < 0,0001). Entsprechend der sequenziellen Teststrategie wurde in dieser Population nicht auf Überlegenheit bezüglich PFS getestet (HR=0,82; 95%-KI: 0,67-1,00).

### **Keine Unterschiede hinsichtlich des PFS**

Die Daten zum OS unter der Pembrolizumab-Monotherapie im Gesamtkollektiv entsprachen denen der bereits vorgestellten Interimsanalyse, in der die Nichtunterlegenheit gezeigt wurde (HR=0,83; 95%-KI: 0,70-0,99);

$p=0,0199$ ). Hier betrug das mediane OS für Patienten unter der Pembrolizumab-Monotherapie im Gesamtkollektiv 11,5 Monate (95%-KI: 10,3-13,4), verglichen mit 10,7 Monaten (95%-KI: 9,3-11,7) unter dem EXTREME-Schema. Hinsichtlich des PFS gab es keinen Unterschied zwischen der Pembrolizumab-Monotherapie und dem EXTREME-Schema (HR=1,34; 95%-KI: 1,13-1,59)).

### **FDA-Prüfung im beschleunigten Verfahren**

Wie bereits gemeldet, prüft die US-Zulassungsbehörde Food and Drug Administration (FDA) den neuen ergänzenden Zulassungsantrag für Pembrolizumab als Monotherapie oder in Kombination mit Platin und einer 5-FU-Chemotherapie zur Erstlinienbehandlung von Patienten mit rezidivierendem oder metastasierendem HNSCC im beschleunigten Verfahren. Dies beruht auch auf den Daten der zweiten Interimsanalyse der KEYNOTE-048-Studie.

*Quelle: MSD*