

31. Mai 2020

r/r cHL: Pembrolizumab auf dem Weg zum Therapiestandard nach autoSCT sowie für Patienten, die keine autoSCT erhalten können

Der PD-1-Inhibitor Pembrolizumab (KEYTRUDA®) ist als Monotherapie zugelassen zur Behandlung des rezidivierenden oder refraktären (r/r) klassischen Hodgkin-Lymphoms (cHL) bei Erwachsenen nach Versagen einer autologen Stammzelltransplantation (autoSCT) und einer Behandlung mit dem Immunkonjugat Brentuximab Vedotin (BV), oder nach Versagen einer BV-Behandlung, wenn eine autoSCT nicht in Frage kommt (1). Nun verglich die Phase-III-Studie KEYNOTE-204 erstmals die Wirksamkeit und Sicherheit vom Pembrolizumab im direkten Vergleich zu BV bei Patienten mit r/r cHL, die eine autoSCT erhalten haben oder nicht dafür geeignet sind. Die beim virtuellen Kongress der ASCO (ASCO20 Virtual) präsentierten Studienergebnisse zeigen, dass Pembrolizumab BV im Hinblick auf die Verlängerung der progressionsfreien Zeit signifikant und klinisch relevant überlegen ist (2).

Das cHL ist eines der wenigen hämatologischen Malignome, das wegen seiner vergleichsweise hohen PD-L1-Expression einer Behandlung mit PD-1-Checkpoint-Inhibitoren wie Pembrolizumab zugänglich ist. Bisher wird der Checkpoint-Inhibitor allerdings beim r/r cHL erst nach Versagen von BV eingesetzt, entweder nach vorgeschalteter autoSCT oder bei Patienten, die für die autoSCT nicht in Frage kommen. Standardbehandlung für Patienten, die nach autoSCT einen Progress erleiden, ist BV; für Patienten, die aufgrund von Chemorefraktärität, Komorbiditäten oder fortgeschrittenem Alter nicht für eine autoSCT in Frage kommen, existiert bislang kein etablierter Therapiestandard (vgl. 2).

In der Phase-III-Studie KEYNOTE-204 erhielten 300 überwiegend BV-naive Patienten (nur 15 BV-exponiert) mit r/r cHL nach 1:1-Randomisierung entweder 200 mg Pembrolizumab i.v. alle 3 Wochen oder BV 1,8 mg/kg i.v. alle 3 Wochen. Primäre Endpunkte waren das progressionsfreie Überleben (PFS), ermittelt in einem unabhängigen zentralen Review nach IWG-Kriterien unter Einbeziehung von klinischen und Bildgebungsdaten nach autoSCT oder allogener SCT (alloSCT), sowie das Gesamtüberleben (OS). Ein wichtiger sekundärer Endpunkt war das sog. sekundäre PFS, das ohne Berücksichtigung der klinischen und Bildgebungsdaten ermittelt wurde. Rund 40% der Patienten in beiden Gruppen waren primär refraktär und bei jeweils rund 30% war das Rezidiv binnen 12 Monaten oder später aufgetreten.

Wie Dr. John Kuruvilla, Toronto, ON, Kanada, im Rahmen einer Oral Abstract Session berichtete, zeigte sich nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 25,7 Monaten ein signifikant verbessertes PFS unter Pembrolizumab im Vergleich zu BV (median 13,2 vs. 8,3 Monate; HR=0,65; p=0,00271; 12-Monats-PFS-Rate 53,3% vs. 35,6%). Der PFS-Vorteil zugunsten von Pembrolizumab zeigte sich in allen untersuchten Subgruppen, einschließlich der Patienten, die keine autoSCT erhalten hatten (HR=0,61), bei Patienten mit primärer Refraktärität (HR=0,52) sowie bei BV-vorbehandelten (HR=0,34) und BV-naiven Patienten (HR=0,67). Eine signifikante Verbesserung zugunsten des Checkpoint-Inhibitors zeigte sich auch beim sekundären PFS (median 12,6 vs. 8,2 Monate; HR=0,62).

Auch im Hinblick auf das Ansprechen war Pembrolizumab BV überlegen. Die objektive Ansprechrate (ORR) betrug 65,6% für Pembrolizumab und 54,2% für BV. In beiden Behandlungsarmen unterschied sich die Rate an

kompletten Remissionen (CR) nicht (jeweils ca. 24%), doch traten unter Pembrolizumab mehr partielle Remissionen (PR) auf (41,1 vs. 30,1%). Das Ansprechen unter Pembrolizumab hielt zudem länger an als unter BV mit einer medianen Ansprechdauer von 20,7 vs. 13,8 Monaten.

Behandlungsassoziierte Nebenwirkungen ab Grad 3 wurden bei 19,6% der Patienten unter Pembrolizumab und bei 25,0% der Patienten unter BV dokumentiert, schwerwiegende therapieassoziierte Nebenwirkungen bei 16,2 vs. 10,5%. „Die Sicherheitsprofile waren konsistent mit den bekannten Profilen der Einzelsubstanzen“, betonte Kuruvilla.

Nach Ansicht des kanadischen Hämato-Onkologen sollte Pembrolizumab auf Basis der aktuellen Studiendaten als zukünftiger Behandlungsstandard für Patienten mit r/r cHL mit Rezidiv nach autoSCT angesehen werden; außerdem für Patienten, die für eine autoSCT nicht in Frage kommen und für die bislang kein etablierter Behandlungsstandard existiert.

Dr. rer. nat. Claudia Schöllmann

Quelle: ASCO20 Virtual

Literatur:

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

(2) Kuruvilla J et al. KEYNOTE-204: Randomized, open-label, phase III study of pembrolizumab (pembro) versus brentuximab vedotin (BV) in relapsed or refractory classic Hodgkin lymphoma (R/R cHL). ASCO20 Virtual, [Abstract 8005](#) und Oral Presentation.