

KEYNOTE-045

# Pembrolizumab als neue Option für die Zweitlinien-therapie des fortgeschrittenen Urothelkarzinoms

**Pembrolizumab (1), ein hochselektiver humanisierter monoklonaler Antikörper gegen PD-1 (programmed death 1), verhindert die Bindung von PD-L1 und PD-L2 an den immunsuppressiven Rezeptor PD-1 auf T-Zellen. Auf diese Weise kann die gehemmte Immunantwort gegen den Tumor reaktiviert werden.**

**Das lokal fortgeschrittene oder metastasierte Urothelkarzinom wird zunächst mit kombinierter Chemotherapie auf Platinbasis behandelt. Kommt es zum Rezidiv oder ist eine Chemotherapie nicht möglich, sind die weiteren Behandlungsoptionen limitiert (2). Wie in der KEYNOTE-045 Studie gezeigt, ist Pembrolizumab die erste Immuntherapie, die ein höheres Gesamtüberleben der Patienten in Zweitlinienbehandlung erzielte als Chemotherapie (3).**

Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom haben eine mediane Überlebenszeit (OS) von 12.5 bis 14.8 Monaten bei Erstlinien-Standardtherapie auf Cisplatin-Basis (4), und von 9.3 Monaten bei Carboplatin-basierter Behandlung (5). In der Zweitlinie werden mediane OS-Zeiten von 6–7 Monaten erreicht (6,7). Es besteht daher dringender Therapiebedarf für Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem urotheliale Karzinom. Für die Zweitlinie gibt es keinen globalen Consensus bezüglich der optimalen Therapie. In Europa ist Vinflunin für die Zweitlinientherapie fortgeschrittener oder metastasierter Urothelkarzinome zugelassen (8). In der Schweiz war für diese Indikation bis anhin kein Medikament zugelassen. Taxane werden von den NCCN Concensus-Guidelines (9) empfohlen. Pembrolizumab ist in der Schweiz nun seit kurzem zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Urothelkarzinoms bei Erwachsenen, die mit platin-basierter Chemotherapie vorbehandelt wurden, registriert (1).

Bei KEYNOTE-045 (2, 10, 11) handelt es sich um eine offene Phase-III-Studie, in der 542 vortherapierte Patienten mit fortgeschrittenem Karzinom des Nierenbeckens, Ureters, der Blase oder der Urethra 1:1 in einen Pembrolizumab- (200 mg i.v. Q3W) bzw. einen Chemotherapie (CT)-Arm (Paclitaxel 175 mg/m<sup>2</sup> i.v. Q3W oder Docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> i.v. Q3W oder Vinflunin 320 mg/m<sup>2</sup> i.v. Q3W, CT nach Wahl des behandelnden Arztes) randomisiert wurden. Ein Crossover zwischen den Studienarmen fand nicht statt. Die Studienpopulation war mit einer platinbasierten CT (15% nach neoadjuvant/adjutant platinbasierter Therapie) vorbehandelt und zeigte innerhalb eines Jahres nach CT ein Rezidiv oder Krankheitsprogression. Die Patienten wiesen einen ECOG Performance Status von 0–2 auf und wurden in Bezug auf demographische und krankheitsbezogene Charakteristika ausgewogen den beiden Studienarmen zugewiesen. Die «Intention-To-Treat (ITT)»-Population diente der Ermittlung der Wirksamkeit und die «As-Treated»-Population (Patienten, die min-

destens zwei Therapiedosen erhalten hatten) der Sicherheit. Von der Studie ausgeschlossen waren mit einer Anti-PD-1, Anti-PD-L1 oder gegen andere co-inhibitorische T-Zell-Rezeptoren gerichtete Therapien vorbehandelte Patienten, sowie Patienten mit einem ECOG Performance Score von 2 assoziiert mit weiteren prognostisch ungünstigen Faktoren für eine Zweitlinientherapie.

Vor der finalen Analyse zum Cutoff-Zeitpunkt von 22.5 Monaten waren zwei Interimsanalysen mit medianen Follow-up Zeiten von 14.1 bzw. 18.5 Monaten geplant.

### Signifikant höheres Gesamtüberleben im längeren Follow-up bestätigt

Primäre Studienendpunkte waren OS und progressionsfreies Überleben (PFS), die für die ITT-Population und Patienten mit einem CPS für PD-L1 ≥10% (combined positive score d.h. Evaluierung der PD-L1-Expression von Tumor- und Immunzellen) ermittelt wurden. Das **mediane OS** der finalen Analyse konnte gegenüber CT durch Pembrolizumab signifikant um 30% verlängert werden (HR 0.70; 95% CI 0.57–0.86; p=0.0003) und betrug 10.3 Monate (8.0–12.3 Monate) vs. 7.4 Monate (6.3–8.3 Monate) im CT-Arm (Abb. 1) (11). Nach 18 Monaten waren im Pembrolizumab-Arm noch 33.2% der Patienten am Leben und in der CT-Gruppe 19.7% (11). Nach 12 Monaten betrug die Überlebensrate 44.4% (Pembrolizumab) vs. 30.3% (CT) (11). Die Subgruppen-Analyse wies einen Überlebensvorteil für Pembrolizumab über alle Subgruppen hinweg nach (11). Die OS der Patienten mit einem PD-L1-Expressionsstatus ≥10% zeigte zum Cutoff von 22.5 Monaten eine HR von 0.58 (95% CI 0.39–0.86; p=0.0029) (11).

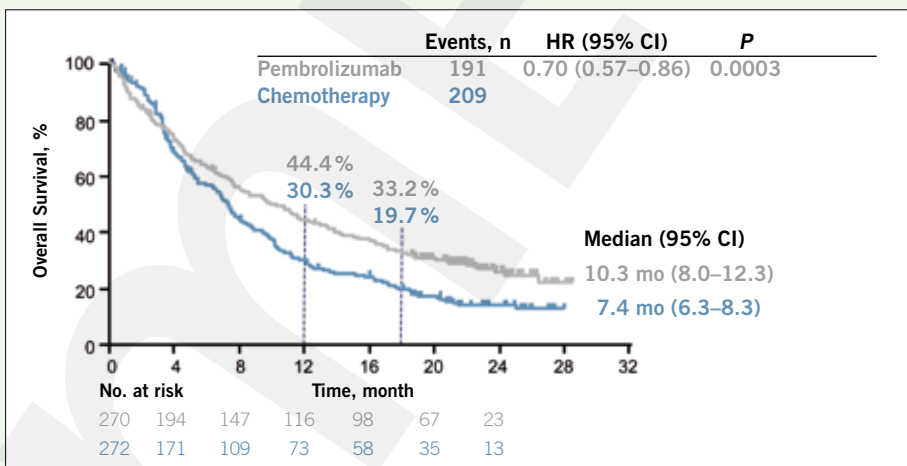


Abb. 1: Gesamtüberleben der Intention-To-Treat-Population nach einem medianen Follow-up von 22.5 Monaten (adaptiert nach de Wit R et al., ESMO 2017, Ref. 11)

Im zweiten primären Endpunkt, dem PFS, unterschieden sich die beiden Therapiearme zum Cutoff von 22.5 Monaten nicht signifikant (HR 0.96, 95% CI 0.79–1.16; p=0.32). Das **mediane PFS** betrug 2.1 Monate (95% CI 2.0–2.2 Monate) im Pembrolizumab-Arm und 3.3 Monate (95% CI 2.4–3.5 Monate) im CT-Arm (11). Nach 18 Monaten waren unter Pembrolizumab 15.3% der Patienten progressionsfrei und 4.8% im CT-Arm (11), nach 12 Monaten waren dies im Pembrolizumab-Arm 17.8% und im CT-Arm 9.3% der Patienten (11). Auch für Patienten mit einem PD-L1-Expressionsstatus  $\geq 10\%$  zeigte sich zum Cutoff-Zeitpunkt von 22.5 Monaten kein signifikanter Unterschied bezüglich PFS zwischen den Therapiearmen (HR 0.93, 95% CI 0.65–1.33; p=0.32) (11).

### Länger anhaltende Therapieantwort

Die sekundären Studienendpunkte ORR (objektive Therapieansprechrate) und DoR (Dauer der Therapieantwort) ermittelten die Wirksamkeit und wurden für die ITT-Population und Patienten mit einem CPS PD-L1  $\geq 10\%$  bestimmt.

Die **ORR**, bestimmt entsprechend RECIST v1.1 durch eine unabhängige Kommission, zum Cut-off von 14.1 Monaten lag für die Patienten im Pembrolizumab-Arm höher als für diejenigen im CT-Arm [(21.1%, 95% CI 16.4–26.5) vs. (11.4%, 95% CI 7.9–15.8; p=0.001)] (Abb.2) (11) und entsprach weitestgehend der zum Zeitpunkt der finalen Analyse (11). Die Therapieantwort im Pembrolizumab-Arm bestand zu 7.8% aus Komplettremissionen (CR) und zu 13.3% aus Teilremissionen (PR) (11). Im CT-Arm zeigten 2.9% der Patienten eine CR und 8.1% eine PR (11). Die Differenz der ORR zwischen den beiden Therapiearmen war für Patienten mit einem PD-L1-Expressionsstatus  $\geq 10\%$  mit 20.3% vs. 6.7% noch ausgeprägter als für die gesamte Studienpopulation (11). Die Patienten

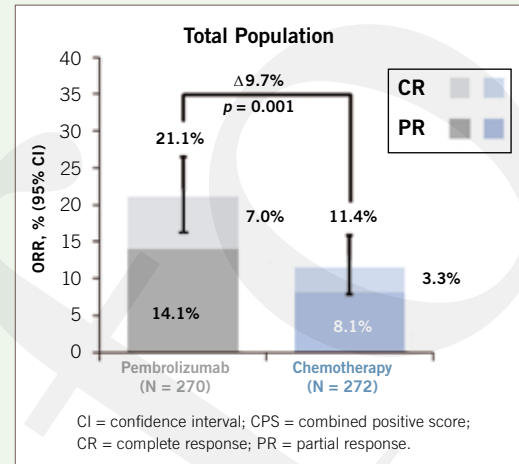
im Pembrolizumab-Arm zeigten zu 6.8% eine CR und zu 13.5% eine PR. Im CT-Arm waren 2.2% CR und 4.4% PR zu verzeichnen (11). Die **mediane DoR** für Pembrolizumab zum Cut-off von 22.5 Monaten wurde noch nicht erreicht (NR (1.6+ bis 24.6+ Monate)) und betrug für Patienten im CT-Arm 4.4 Monate (1.4+ bis 24.0+ Monate) (11). Eine DoR von mindestens 12 Monaten erreichten 67% der Patienten unter Pembrolizumab und 35% unter CT (11). In der medianen Zeit bis zum Therapieansprechen unterschieden sich die beiden Therapiearme nicht (2.1 Monate) (11).

### Gutes Verträglichkeitsprofil

Das Sicherheitsprofil als dritter sekundärer Endpunkt wurde für die «As-Treated»-Population und die Patienten mit einem CPS PD-L1  $\geq 10\%$  bestimmt.

Therapie-assoziierte unerwünschte Ereignisse (trAEs) traten zum Cut-off von 22.5 Monaten bei 62.0% der mit Pembrolizumab und bei 90.6% der mit CT behandelten Patienten auf (11), auch trAEs Grad  $\geq 3$  konnten im CT-Arm häufiger beobachtet werden (16.5% vs. 50.2%) (11). Zum Therapie-bedingten Behandlungsabbruch kam es bei 7.1% der Patienten unter Pembrolizumab und bei 12.5% der mit CT therapierten Patienten. Die Todesrate war mit 4 Patienten in beiden Studienarmen gleich hoch (11).

Die häufigsten trAEs (alle Grade) in der Pembrolizumab-Gruppe waren (nach Häufigkeit absteigend) Pruritus, Fatigue, Nausea, Diarrhoe, verminderter Appetit, Asthenie, Anämie, Obstipation, in der CT-Gruppe Alopezie, Fatigue, Anämie, Nausea, Obstipation, verminderter Appetit, Neutropenie, Asthenie, verminderte Anzahl an Neutrophilen Granulozyten, Diarrhoe, periphere sensorische Neuropathie, periphere Neuropathie und Pruritus (11). trAEs Grad 3–5 traten unter Pembrolizumab selten auf und äusserten sich v.a. als Fatigue und Diarrhoe (11). Unter CT traten



**Abb.2: Objektives Therapieansprechen der Intention-To-Treat-Population (adaptiert nach Bellmunt J et al., NEJM 2017, Ref. 3 und 10), das auch nach längerem Follow-up bestätigt wurde (Ref. 11).**

trAEs Grad 3–5 häufiger auf und äusserten sich als Neutropenie, Reduzierung der Anzahl der Neutrophilen Granulozyten, Anämie und Fatigue (11). Von Interesse waren immunvermittelte Ereignisse, die unter Pembrolizumab häufiger als unter CT auftraten (2). Immunvermittelte AEs von Grad 3-5, die unter Pembrolizumab bei mehr als 2 Patienten auftraten, waren Pneumonitis (2.3%), Kolitis (1.1%) und Nephritis (0.8%).

### Fazit

Pembrolizumab zeigte in der Zweitlinientherapie

- auch im verlängerten Follow-up einen signifikanten Überlebensvorteil vs. CT bei einem um 30% reduzierten Sterberisiko innerhalb des Beobachtungszeitraums
- eine fast doppelt so hohe objektive Therapieansprechrate wie CT
- eine länger anhaltende Therapieantwort (mit DoR von mindestens 12 Monaten bei 69%) als mit CT
- ein vorteilhaftes Sicherheitsprofil vs. CT

### Literatur:

1. Fachinformation zu Keytruda® Stand September 2017. www.swissmedicinfo.ch
2. Bellmunt J et al. Bladder cancer: ESMO Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2014;25(Suppl 3):iii40–iii48
3. Bellmunt J et al. Pembrolizumab as second-line therapy for advanced urothelial carcinoma. N Engl J Med 2017;376:1015–26
4. Seront E, Machiels JP. Molecular biology and targeted therapies for urothelial carcinoma. Cancer Treat Rev 2015;41:341–53
5. De Santis M et al. Randomized phase II/III trial assessing gemcitabine/carboplatin and methotrexate/carboplatin/vinblastine in patients with advanced urothelial cancer who are unfit for cisplatin-based chemotherapy: EORTC study 30986. J Clin Oncol 2012;30:191–9
6. Raggi D et al. Second-line single-agent versus doublet chemotherapy as salvage therapy for metastatic urothelial cancer: a systematic review and meta-analysis. Ann Oncol 2016;27:49–61
7. Bellmunt J et al. Phase III trial of vinflunine plus best supportive care compared with best supportive care alone after a platinum-containing regimen in patients with advanced transitional cell carcinoma of the urothelial tract. J Clin Oncol 2009;27:4454–61
8. Houede N et al. Epicure: a European epidemiological study of patients with an advanced or metastatic Urothelial Carcinoma (UC) having progressed to a platinum-based chemotherapy. BMC Cancer 2016;16:752
9. NCCN Guidelines for Treatment of Bladder cancer. 2017:version 1.2017
10. Bellmunt J et al. Pembrolizumab as second-line therapy for advanced urothelial carcinoma. N Engl J Med 2017;376:1015–26 [Supplementary appendix]
11. de Wit R et al. Pembrolizumab versus Paclitaxel, Docetaxel, or Vinflunine for Recurrent, Advanced Urothelial Cancer: Mature Results from the Phase 3 KEYNOTE-045 Trial. ESMO 2017, LBA 37

### IMPRESSUM

**Berichterstattung und Redaktion:**  
Dr. Heidrun Ding (Medical Writer)

Diese Publikation und deren Inhalt konnte realisiert werden durch die finanzielle Unterstützung von

**MSD Merck Sharp & Dohme AG**  
Wurfstrasse 4, 6005 Luzern

© Aertzerverlag medinfo AG, Erlenbach