

## Statement der AG Kopf-Hals-Tumore zur Erstlinientherapie des RM-SCCHN

Die Keynote-048 Studie untersuchte an 882 Patienten den Einsatz von Pembrolizumab allein oder in Kombination mit Platin-5FU gegenüber der Standardtherapie nach dem PF-C Schema (Platin-5-FU-Cetuximab) in der Erstlinie des RM-SCCHN. Die Studie konnte folgende Wirksamkeitsparameter erzielen:

**Tab 1:** Gesamtüberleben gemäß Therapie und PD-L1 Status <sup>1,2</sup>

	<b>PEMBROLIZUMAB (HR; CI95%)</b>	<b>P- WERT</b>	<b>PEMBOLIZUMAB + PLATIN-5-FU (HR; CI95%)</b>	<b>P-WERT</b>
<b>GESAMTPOPULATION</b>	0,85 (0,71–1,03)	-	0,77 (0,60-0,87)	0,0034
<b>CPS ≥1</b>	0,74 (0,61-0,90)	0,0013	0,65 (0,53-0,80)	0,00002
<b>CPS 1-19</b>	0,86 (0,66-1,12)	-	0,71 (0,54-0,94)	-
<b>CPS ≥20</b>	0,58 (0,44-0,78)	0,0001	0,60 (0,45-0,82)	0,0004

Eine Überlegenheit für den Einsatz der Monotherapie mit Pembrolizumab gegenüber der Standardchemotherapie konnte für das Gesamtüberleben nur bei PD-L1 positiven Tumoren gezeigt werden. Patienten mit RM-SCCHN und CPS ≥20 zeigten eine deutliche Überlegenheit gegenüber der Standardtherapie, während der Effekt in der Patientenkohorte mit intermediärer PD-L1 Positivität (CPS 1-19) nur moderat ausgeprägt war. Eine Überlegenheit hinsichtlich des PFS konnte weder mit Pembrolizumab mono, noch in der Kombination mit Chemotherapie gezeigt werden. Ähnlich zu anderen Indikationen ist damit der Nutzen in der Bewertung mittels PFS und Gesamtüberleben diskrepant. Ob eine Behandlung über die Progression hinaus erfolgen kann ist patientenindividuell zu entscheiden.

Im Gegensatz hierzu zeigt die Kombination aus Chemotherapie + Pembrolizumab einen Überlebensvorteil in der Gesamtpopulation und der Fraktion von Patienten mit PD-L1 positiven RM-SCCHN. Der Therapieeffekt für Patienten mit CPS 1-19 scheint stärker ausgeprägt zu sein, als mit Pembrolizumab Monotherapie.

Die Toxizität der Tumorthherapie unterscheidet zwischen den verschiedenen Modalitäten. Grad ≥3 unerwünschte Ereignisse (AE) traten unter Pembrolizumab Monotherapie in 55% auf, in 85% unter der Kombination aus Chemotherapie + Pembrolizumab und 83% unter alleiniger Chemotherapie. Tödliche AEs traten unter Pembrolizumab in 8%, unter der Kombination aus Chemotherapie + Pembrolizumab in 12% und unter alleiniger Chemotherapie in 10% auf.

Basierend auf diesen Ergebnissen stellen Pembrolizumab als Monotherapie oder in Kombination mit Platin-5-FU neue Standards in der Erstlinientherapie für PD-L1 positive Tumoren (CPS ≥1) dar. Die Auswahl der geeigneten Tumorthherapie sollte anhand

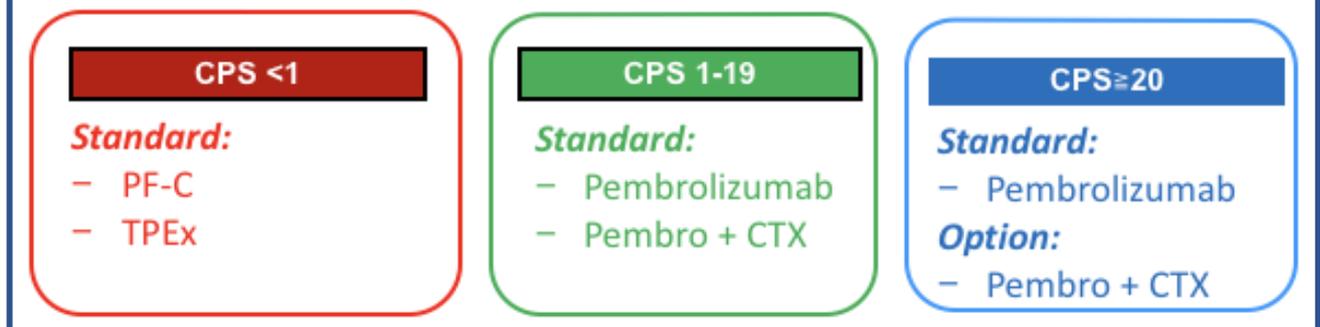
patientenindividueller Faktoren erfolgen. Neben Progressionsrisiko sind Unterschiede in der Verträglichkeit bei der Auswahl der Therapien zu beachten.

Patienten die eine frühe Progression ( $\leq 6$  Mo.) nach abgeschlossener, kurativ-intendierter Strahlenchemotherapie aufweisen haben eine ungünstige Prognose. Bei diesem Kollektiv besteht zusätzlich zu den o.g. Optionen eine Marker-unabhängige Zulassung für Nivolumab, die basierend auf einer Subgruppenanalyse in dieser Kohorte erteilt wurde. Gemessen an der ungünstigen Prognose unter den bisherigen Standardtherapien in diesem Kollektiv erscheint der Einsatz von Nivolumab gerechtfertigt. Eine Präferenz zwischen den verschiedenen Checkpointinhibitoren kann nicht gegeben werden.

Bei PD-L1 negativen RM-SCCHN konnte kein Vorteil für den Einsatz von Pembrolizumab nachgewiesen werden, so dass die Empfehlung zum Einsatz der platin-basierten Chemotherapie bestehen bleibt. Mit den aktuellen Daten zur TP-EXTREME Studie konnte eine De-Intensivierung der Chemotherapie durch den Einsatz von Docetaxel-Platin-Cetuximab (TPEX) über 4 Kurse gezeigt werden. Gemessen an der geringeren Toxizität und Trend zugunsten eines verbesserten Gesamtüberlebens (HR 0,87 (95%CI 0,71-1,05)) gilt TPEX als eine neue Referenztherapie in der Therapieauswahl.

**Abb. 1:** Algorithmus in der Erstlinientherapie des Kopf-Hals-Karzinoms. Bei frühem Versagen nach Radiochemotherapie ( $\leq 6$  Monate) hat Nivolumab eine vom PD-L1 Status unabhängige Zulassung.

PF-C: Platin-5-FU-Cetuximab. TPEX: Docetaxel-Platin-Cetuximab. CTX: Platin-5FU



#### Referenzen:

1. Burtness, B. *et al.* Pembrolizumab alone or with chemotherapy versus cetuximab with chemotherapy for recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (KEYNOTE-048): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet* (2019) doi:10.1016/s0140-6736(19)32591-7 .

2. Agency, E. EMEA/H/C/003820 - II/0065. (2020).