

FORTBILDUNG

Wirksamkeit von Checkpoint-Inhibitoren

Systemtherapie bei Tumoren des Kopf-Hals-Bereichs

Die Systemtherapie hat bei Plattenepithelkarzinomen des Kopf-Hals-Bereiches (HNSCC) eine Rolle sowohl in kurativen wie auch in palliativen Situationen. Zum ersten Mal seit Jahren ist nun die Wirksamkeit einer neuen Substanzgruppe – der Checkpoint Inhibitoren – bei Patienten mit r/m HNSCC bewiesen worden. Im Folgenden werden die wesentlichen Studiendaten zur Systemtherapie dieser Karzinome vorgestellt.

La thérapie systémique joue un rôle dans les carcinomes épidermoïdes de la tête et du cou (HNSCC) dans les situations curatives et palliatives. Pour la première fois depuis des années, l'efficacité d'un nouveau groupe de substances – les inhibiteurs de point de contrôle – a été démontrée chez des patients atteints de HNSCC r/m. Dans ce qui suit, les données d'étude essentielles sur la thérapie systémique de ces carcinomes sont présentées.

Systemtherapie bei der kurativen Behandlung der Kopf-Hals-Tumoren

Bei der kurativen Behandlung der nicht resektablen lokal fortgeschrittenen HNSCC wird die Chemotherapie konkomittierend zur Radiotherapie verabreicht. Der Standard ist Cisplatin in der Dosierung von 100 mg/m² alle 3 Wochen. Besteht eine Kontraindikation für Cisplatin, kommt der monoklonale Antikörper Cetuximab zum Einsatz. Bei resektablen lokal fortgeschrittenen Tumoren folgt postoperativ immer eine adjuvante Radiotherapie. Bestehen Risikofaktoren wie R1 Resektion oder extranodale Tumorausbreitung, ist auch hier eine konkomittierende Cisplatingabe indiziert.

Rezidierte und/oder metastasierte Tumoren des Kopf-Hals-Bereichs (r/m HNSCC): Chemotherapie und neuere Substanzen

Bei ca. 30% der Patienten mit lokal fortgeschrittenen Plattenepithelkarzinomen kommt es trotz intensiver multimodaler Therapie zu Lokalrezidiven oder Fernmetastasierung. In dieser Situation besteht nur in Ausnahmen noch eine kurative Option. In den meisten Fällen handelt es sich um eine palliative Situation mit schlechter Prognose.

Die wirksamen Substanzen, die man in der Palliativsituation seit Jahren entweder in Kombination oder als Monotherapie einsetzt,



Dr. med. Tamara Rordorf
Zürich

sind Cisplatin, Carboplatin, Paclitaxel, Docetaxel, 5-Fluoruracil, Methotrexat, Capecitabine, Vinorelbin und der monoklonale Antikörper Cetuximab.

Die 2008 im NEJM publizierte EXTREME-Studie etablierte die Kombination des monoklonalen Antikörpers Cetuximab mit Platin und 5FU als Standardtherapie in dieser Situation (1).

Cetuximab ist ein chimärer monoklonaler Antikörper, der sich kompetitiv an die extrazelluläre Domäne des Epithelial Growth Factor Receptors (EGFR) bindet. EGFR ist auf den Zellen des HNSCC häufig überexprimiert. Tumore mit einer hohen Expression haben eine schlechtere Prognose, ein Zusammenhang der Expression mit dem Ansprechen auf Cetuximab besteht nicht. Bis heute konnten bei Kopf-Hals-Tumoren keine prädiktive Faktoren für ein Ansprechen auf Cetuximab identifiziert werden.

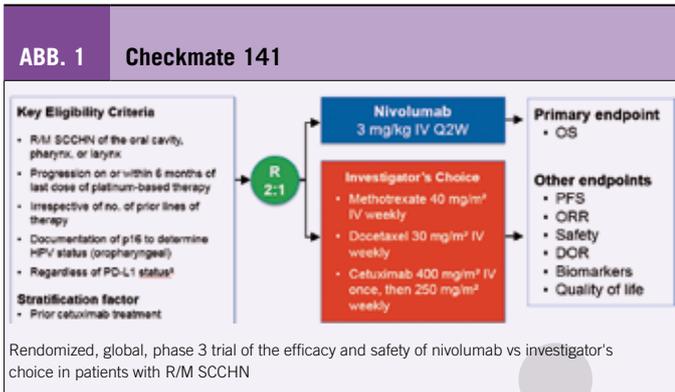
Ein Zusammenhang des Ansprechens mit dem HPV Status ist ebenfalls nicht eindeutig bewiesen. Der «Bonner Trial» (2) zeigte bei lokal fortgeschrittenen HNSCC einen Vorteil für die Kombination von Cetuximab und Radiotherapie verglichen mit der Radiotherapie vor allem bei Oropharynxkarzinomen. In mehreren weiteren Studien (LUX Head&Neck1, Spectrum und CONCERT-2) profitierten vor allem die Patienten mit p-16 negativen Tumoren von einer Therapie mit Cetuximab.

Auch nach einem Ansprechen auf die platinhaltige Erstlinientherapie kommt es leider bei fast allen Patienten zu einer Progression. In dieser Situation bestand bisher kein Therapiestandard. Am häufigsten werden Taxane, Methotrexat, Vinorelbin oder Cetuximab eingesetzt. Neuere Substanzen wie Tyrosinkinaseinhibitoren oder neue monoklonale Antikörper zeigten höchstens moderate Wirkung, bei zum Teil erheblicher Toxizität.

Der irreversible Pan-ErbB Inhibitor Afatinib wurde in LUX-Head&Neck 1, einer randomisierten Phase-III-Studie bei Patienten

TAB. 1 Studien mit Checkpoint Inhibitoren in der Erstlinientherapie bei Kopf-Hals-Tumoren

Studie	Studienarm	Kontrollarm	Population	Setting	n
Keynote 048	Pembrolizumab Monotherapie Pembrolizumab, Platin, 5FU	extremes Schema	Erstlinie, Rezidiv frühestens 6 Monate nach Ende der kurativen Therapie	1st line	780
Checkmate 651	Nivolumab + Ipilimumab	extremes Schema	gleich	1st line	490
Kestrel	MEDI 4736/ MEDI 4736 und Tremelimumab	extremes Schema	gleich	1st line	823



die Checkpoint-Inhibitoren vor allem als Monotherapie bei platinrefraktären HNSCC eingesetzt.

PEMBROLIZUMAB

Pembrolizumab ist ein anti-PD-1 Antikörper und der erste Checkpoint-Inhibitor, der in einer Phase-Ib-Studie (Keynote 012) Wirksamkeit bei Patienten mit r/m HNSCC zeigte (5). Insgesamt 18% der Patienten sprachen an. Aufgrund dieser Resultate erhielt Pembrolizumab eine Zulassung in den USA.

Keynote 055 war eine nicht randomisierte Phase-II-Studie in welcher die Patienten mit r/m HNSCC und einer Progredienz innerhalb von 6 Monaten nach platinhaltiger Chemotherapie eingeschlossen wurden. Die Patienten erhielten Pembrolizumab Monotherapie (200 mg i.v. alle drei Wochen). Die Ansprechrage lag bei 16% (95% CI, 11%–23%, $p < 0.01$); die häufigsten Nebenwirkungen waren Müdigkeit, Transaminasenanstieg, Nausea sowie Thyroiditis und Pneumonitis (6).

Die am ESMO 2017 vorgestellte Keynote-040, eine Phase-III-Studie bei den Patienten mit platinrefraktären HNSCC hat den primären Endpunkt, das Gesamtüberleben, nicht erreicht (7). Die Patienten wurden entweder für den Pembrolizumabarm oder in den Chemotherapiearm mit entweder Docetaxel, Methotrexat oder Cetuximab randomisiert. Das Gesamtüberleben war nicht signifikant verlängert (8.4 vs 7.1 Monate, HR 0.81 95% CI 0.66–0.99, $p = 0.0204$). Bei den Patienten mit PD L-1 Expression von 50% oder höher konnte eine signifikante Besserung des Gesamtüberlebens (11.6. versus 7.9 Monate, HR 0.54, 95% CI 0.35–0.82, $p = 0.0017$) gezeigt werden.

NIVOLUMAB: neuer Standard bei platinrefraktären r/m HNSCC

Checkmate 141 ist die erste und bisher einzige randomisierte Phase-III-Studie bei platinrefraktären r/m HNSCC, die eine statistisch signifikante und klinisch bedeutsame Verbesserung des primären Endpunkts, des Gesamtüberlebens, zeigen konnte. Sekundäre Endpunkte waren das progressionsfreie Überleben, Ansprechen, Lebensqualität (Abb. 1).

Die Studie schloss 361 Patienten mit r/m HNSCC und Progredienz innerhalb sechs Monate nach einer cisplatinhaltigen Erstlinien-Chemotherapie ein. Auch Patienten, welche innerhalb von 6 Monaten nach einer kurativ intendierten, cisplatinhaltigen Radiochemotherapie progredient waren, konnten eingeschlossen werden. Es handelte sich dabei um eine intensiv vorbehandelte Population; ein wesentlicher Teil der Patienten (34.6%) war mit zwei, ein weiterer Teil (19.9%) mit drei Therapielinien vorbehandelt worden. Die Patienten wurden im Verhältnis 2:1 entweder in den Arm mit Nivolumab (3 mg/kg alle 2 Wochen) oder in den Chemotherapie-Arm randomisiert. Für die Patienten im Kontroll-Arm konnten die Prüfer zwischen einer der drei in dieser Situation häufig eingesetzten

mit platinrefraktären r/m HNSCC geprüft. Progressionsfreies Überleben war im Afatinibarm signifikant länger als im Methotrexatarm (2.6 vs 1.7 Monate, HR 0.80, $p = 0.03$), jedoch auf Kosten einer höheren Toxizität (3).

BERIL-1 war eine randomisierte Phase-II-Studie in welcher phosphatidylinositol-3-kinase (PI3K) Inhibitor Buparlisib in Kombination mit Paclitaxel versus Paclitaxel und Placebo verglichen wurde. Progressionsfreies Überleben im Paclitaxel-Buparlisib Arm war mit 4.6 Monaten höher als im Paclitaxel-Placebo-Arm (3.5 Monate, HR 0.65 (95% CI 3.5-5.3, $p = 0.011$), jedoch auch in dieser Studie zeigte sich erhebliche Toxizität (4).

Immuntherapie – neu auch bei HNSCC

Wie bei mehreren anderen Tumorarten liegen nun auch die Daten für die Wirksamkeit der Immuntherapie bei Kopf-Hals-Tumoren vor. In den bisher präsentierten oder publizierten Studien wurden

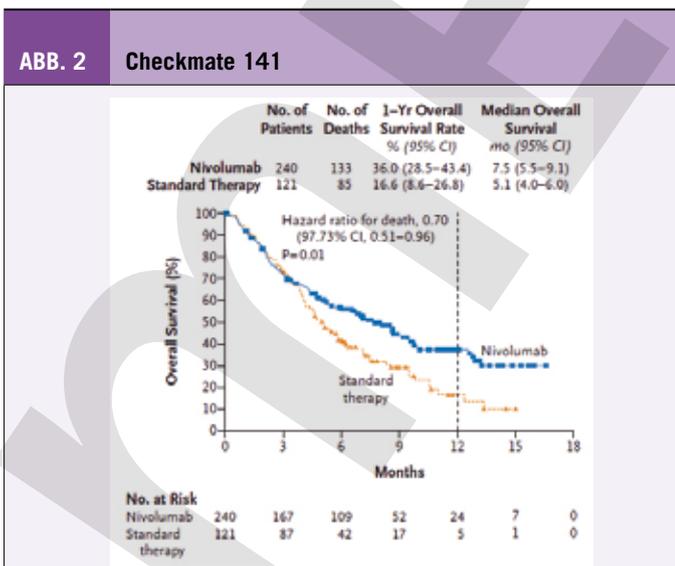
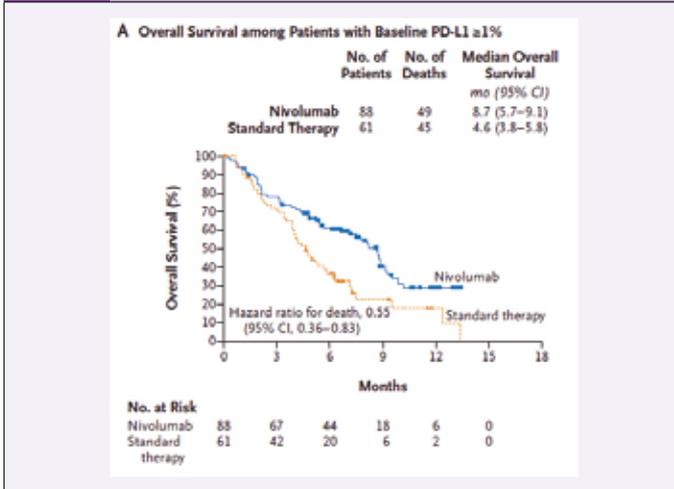


ABB. 3 Überleben in der Gruppe der Patienten mit PD-L1 Expression von \geq 1% in der Checkmate 141



Monotherapien – Docetaxel (30–40 mg/m² 1x pro Woche), Methotrexat (40–60 mg/m² 1x pro Woche) oder Cetuximab (400 mg/m² bei der Erstgabe, gefolgt von 250 mg/m² wöchentlich) wählen. Das mediane Überleben war im Nivolumab-Arm mit 7.5 Monaten höher als im Kontrollarm mit 5.1 Monaten, was bei einer hazard ratio (HR) von 0.70 (CI 0.51–0.96) und mit einem p-Wert von <0.01 statistisch signifikant war. Das Gesamtüberleben nach einem Jahr war im Nivolumab-Arm mehr als doppelt so hoch als im Chemotherapie-Arm (36% vs. 16.6%). Das Überleben war im Nivolumabarm bei allen Tumorlokalisationen höher und war unabhängig von der Anzahl früherer Therapielinien (Abb. 2). Auch das Ansprechen war im Nivolumab-Arm (13.3%) höher als im Chemotherapie-Arm (5.8%). Es gab keinen Unterschied zwischen dem Zeitpunkt des Ansprechens in den beiden Armen (2.1 Monate bei Nivolumab vs. 2.0 Monate im Chemotherapie-Arm). In Bezug auf das progressionsfreie Überleben bestand kein Unterschied zwischen den beiden Gruppen (2.0 vs 2.3 Monate, HR 0.89 {CI 0.70-1.1}, p 0.326). Die Patienten mit einer PD L-1 Expression von gleich oder mehr als 1% profitierten am meisten von einer Therapie mit Nivolumab. In dieser Gruppe betrug das mediane Überleben 8.7 Monate, vergli-

chen mit 4.6 Monaten (HR 0.55, {95% CI, 0.36-0.83}) bei Patienten im Chemotherapie-Arm (Abb. 3). Eine weitere Subgruppenanalyse zeigte, dass sowohl Patienten mit HPV-assoziierten als auch mit nicht HPV-assoziierten Tumoren von der Immuntherapie profitierten, wobei der Nutzen bei Patienten mit p16-positiven Tumoren höher war als bei solchen mit p16-negativen Tumoren (HR 0.56; CI 0.32-0.99).

Besonders bedeutungsvoll sind die Ergebnisse in Bezug auf die Lebensqualität. Die Lebensqualitätserfassung erfolgte mittels zwei validierter EORTC-Fragebögen. EORTC-Quality-of-life-Fragebogen QLQ-C30 ist ein allgemeiner Fragebogen für die Patienten mit Tumorkrankheiten. Er umfasst fünf Funktions- und drei Symptomskalen sowie eine Lebensqualitätsskala. Der für die Kopf-Hals-Tumore spezifische Fragebogen QLQ-H&N35 umfasst die Skalen mit den für die Patienten mit HNSCC typischen Symptomen (Schmerzen, Probleme beim Sprechen, Essen, Schlucken).

In allen untersuchten Bereichen zeigte sich für die Therapie mit Nivolumab eine Stabilisierung der untersuchten Funktions- und Symptomparameter, während es im Kontrollarm zu einer Verschlechterung kam. Dieser Vorteil besteht sowohl bei Patienten mit PD-L1-positiven als auch PD-L1-negativen Tumoren. Die Dauer bis zur Zunahme der Symptome war bei den Patienten im Nivolumabarm deutlich länger als im Kontrollarm.

Sehr interessant sind die Daten betreffend Fortsetzen der Immuntherapie bei den Patienten, bei denen zwar gemäss RECIST-Kriterien eine Progression bestand, aber gemäss Beurteilung der Prüfer die Therapie einen klinischen Nutzen brachte. Nach Rücksprache mit dem Sponsor war es möglich, die Behandlung mit Nivolumab fortzusetzen. Die Ergebnisse dieser Gruppe von insgesamt 62 Patienten sind am ESMO 2017 präsentiert worden. Bei den Patienten, die Nivolumab über die Progression hinaus erhielten, zeigte sich in Verlauf bei 15 Patienten (24%) eine Grössenregredienz des Tumors.

Aufgrund der Resultate der Checkmate 141 erhielt Nivolumab eine Zulassung für die Behandlung des platinrefraktären r/m HNSCC in den USA, in Europa und auch in der Schweiz.

Onkolytische Viren

Talimogene laherparpvec (T-VEC) ist ein genetisch verändertes onkolytisches Herpes-Simplex-Virus Typ1, das aufgrund der Modifikationen selektiv in den Tumorzellen repliziert und zu deren Lyse

Take-Home Message

- ◆ Die bisher publizierten Studien haben bewiesen, dass die Checkpoint-Inhibitoren in der Behandlung von platinrefraktären HNSCC wirksam sind.
- ◆ Aufgrund der Resultate der Checkmate 141 ist Nivolumab der neue Standard in der Behandlung des platinrefraktären r/m HNSCC.
- ◆ Diese Resultate sind wichtig nicht nur wegen der Verbesserung des Überlebens, sondern auch wegen der Überlegenheit von Nivolumab in Bezug auf Lebensqualität bei diesen häufig polymorbiden und durch die Symptome in ihrer Lebensqualität eingeschränkten Patienten.
- ◆ Die ersten Ergebnisse der Studien in der Erstlinientherapie des r/m HNSCC, die zum Teil Kombinationen mit der Chemotherapie oder anderen Checkpoint-Inhibitoren prüfen, werden 2018 erwartet.
- ◆ Mehrere Studien mit vielversprechenden Kombinationen von Checkpoint-Inhibitoren und Radiotherapie haben mit der Rekrutierung angefangen.

Message à retenir

- ◆ Les études publiées jusqu'à présent ont montré que les inhibiteurs de point de contrôle sont efficaces dans le traitement du HNSCC réfractaire au platine.
- ◆ En raison des résultats obtenus par la checkmate 141, le nivolumab est la nouvelle référence dans le traitement du HNSCC réfractaire au platine.
- ◆ Ces résultats sont importants non seulement en raison de l'amélioration de la survie, mais aussi en raison de la supériorité du nivolumab en termes de qualité de vie chez ces patients souvent polymorbides et restreints par les symptômes dans leur qualité de vie.
- ◆ Les premiers résultats des études de première ligne du HNSCC r/m, qui en partie examinent des associations avec la chimiothérapie ou d'autres inhibiteurs de point de contrôle, sont attendus en 2018.
- ◆ Plusieurs études avec des combinaisons prometteuses d'inhibiteurs de point de contrôle et de radiothérapie ont commencé à recruter.

führt. Dadurch werden die Antigene sowie der «granulocyte-macrophage colony-stimulating factor» (GM-CSF) in die Umgebung freigelassen, die T-Zellen werden aktiviert.

Am ESMO 2017 sind die ersten Sicherheitsdaten der MASTERKEY-232, einer Phase-Ib-Studie, präsentiert worden. Die Studie untersuchte die Kombination von T-VEC und Pembrolizumab bei Patienten mit platinrefraktären HNSCC und Läsionen (Lymphknoten oder kutanen Läsionen), in welche T-VEC injiziert werden konnte. Die ersten Resultate zeigten eine akzeptable Sicherheit.

Rekrutierende und vor kurzem abgeschlossene Studien

Im Jahr 2018 erwartet man die Ergebnisse der ersten Studien, die den Stellenwert der Immuntherapie in der Erstlinienbehandlung prüfen. In diesen Studien werden die Checkpoint-Inhibitoren nun auch in Kombinationen geprüft, und zwar entweder mit der Chemotherapie oder mit einem zweiten Checkpoint-Inhibitor.

Keynote 048 ist eine randomisierte Phase-III-Studie bei Patienten mit r/m HNSCC, bei welchen das Rezidiv frühestens sechs Monate nach Ende der kurativen Therapie auftrat. Die Patienten wurden für einen der folgenden drei Arme randomisiert: Kombinationsarm mit Pembrolizumab und Chemotherapie (Platin und 5-Fluorouracil), Pembrolizumab Monotherapie oder Kontrollarm mit Chemotherapie nach EXTREME-Schema. Diese Studie hat Anfang 2017 die Rekrutierung abgeschlossen und die Resultate werden im 2018 erwartet. Checkmate 651, eine weitere Phase-III-Studie für die gleiche Population, rekrutiert zur Zeit noch. Hier wird die Kombination von Nivolumab und Ipilimumab versus EXTREME-Schema in der Erstlinie geprüft.

In der KESTREL-Studie werden die Patienten entweder für den Arm mit Durvalumab Monotherapie oder den Kombinationsarm mit Durvalumab und Tremelimumab bzw. den Kontrollarm nach extremem Schema randomisiert. Auch diese Studie rekrutiert zur Zeit noch.

Auch bei platinrefraktären r/m HNPCC werden die Kombinationen der Checkpoint-Inhibitoren in Phase-I-Studien geprüft, z.B. Nivolumab in Kombination mit Anti-LAG-3- oder Anti-GITR-Antikörper. In kurativer Situation sind mehrere Studien am Rekrutieren, die vielversprechende Kombinationen von Immuntherapie und Radiotherapie bzw. Radiochemotherapie prüfen.

Literatur:

1. Vermorken JB et al. Platinum-Based Chemotherapy plus Cetuximab in Head and Neck Cancer. *NEJM* 2008; 359:1116-1127
2. Rosenthal DI et al. Association of human papillomavirus and p16 status with outcomes in the IMCL-9815 phase III registration trial for patients with locoregionally advanced oropharyngeal squamous cell carcinoma of the head and neck treated with radiotherapy with or without cetuximab. *J Clin Oncol* 2016; 34: 1300-1308
3. Machiels JP et al. Afatinib versus methotrexate as second-line treatment in patients with recurrent and/or metastatic squamous-cell carcinoma of the head and neck progressing on or after platinum-based therapy (LUX-Head & Neck 1): an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2015; 16: 583-594: subgroup analysis of the LUX-Head and neck 1 trial. *Ann Oncol.* 2016; 27: 1585-93
4. Soulières D et al. Buparlisib and paclitaxel in patients with platinum-untreated recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (BERIL1): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2017; 18: 323-335
5. Seiwert TY et al. Safety and clinical activity of pembrolizumab for treatment of recurrent and metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (KEYNOTE-012): an open-label, multicentre, phase 1b trial. *Lancet Oncol* 2016; 17: 956-965
6. 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: 1542-1549
7. Cohen EE et al Pembrolizumab (pembro) vs standard of care (SOC) for recurrent or metastatic head and neck squamous cell carcinoma (R/M HNSCC): Phase 3 KEYNOTE-040 trial. *ESMO* 2017; Abstract LBA45_PR

Dr. med. Tamara Rordorf

Zentrum für Hämatologie und Onkologie
Klinik für Onkologie
Universitätsspital Zürich, Rämistrasse 100, 8091 Zürich
tamara.rordorf@usz.ch

Interessenkonflikt: Die Autorin hat Honoraria für Advisory Boards von BMS und Amgen erhalten.