

Daten zur Lebensqualität beim cHL mit KEYTRUDA®-Therapie

Die KEYNOTE-204-Studie konnte bei Patienten mit rezidivierendem/refraktärem klassischen Hodgkin-Lymphom und mindesten zwei vorangegangenen Therapien bereits überzeugende Daten beim progressionsfreien Überleben zeigen, für den Einsatz von KEYTRUDA® verglichen mit Brentuximab Vedotin (BV).¹ Ergänzend gibt es interessante Daten zur Lebensqualität.

Die Prognose von Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem klassischen Hodgkin-Lymphom (R/R cHL) ist ungünstig, insbesondere bei Patienten, bei denen eine autologe Stammzelltransplantation (auto-SZT) versagt hat oder nicht in Frage kommt.² Nach dem Versagen der Erstlinienbehandlung können beispielsweise nachfolgende Chemotherapien für Patienten mit R/R cHL mit einer geringeren Lebensqualität verbunden sein.² Ein Indikator für die Reichweite solcher Einschränkungen im täglichen Leben können die Ergebnisse von Patientenbefragungen (PRO – Patient-Reported Outcomes) sein.²

Zuletzt veröffentlichte Daten, die auf Patientenbefragungen basieren, weisen darauf hin, dass KEYTRUDA® die Lebensqualität bei Patienten mit R/R cHL gegenüber Brentuximab Vedotin verbessern konnte.²

KEYTRUDA® (Pembrolizumab) kann als Monotherapie sowohl bei Erwachsenen als auch bei Kindern und Jugendlichen ab 3 Jahren zur Behandlung des rezidivierenden oder refraktären cHL nach Versagen einer autologen Stammzelltransplantation (auto-SZT) oder nach mindestens zwei vorangegangenen Therapien, wenn eine auto-SZT nicht in Frage kommt, angewendet werden.¹

Zulassungsrelevant für die Indikation waren die Ergebnisse einer Subpopulation der Interimsanalyse der KEYNOTE-204-Studie, einer randomisierten, offenen, aktiv-kontrollierten Phase-III-Studie, in der die Wirksamkeit und Sicherheit einer Therapie mit KEYTRUDA® mit der häufig beim klassischen Hodgkin-Lymphom (cHL) eingesetzten Behandlungsoption Brentuximab Vedotin verglichen wurde.^{1,3}

Lebensqualität: eine Befragung von Patienten mit R/R cHL

KEYTRUDA® zeigte in einer präspezifizierten, explorativen Analyse der KEYNOTE-204-Studie gegenüber der Behandlung mit Brentuximab Vedotin Verbesserungen in jeder untersuchten Domäne des EORTC QLQ-C30 Fragebogens, mit Ausnahme der kognitiven Fähigkeiten.²

Die Daten zur Gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden mit Hilfe von Fragebögen erhoben.²

Insgesamt wurden 304 Patienten 1:1 randomisiert den Behandlungsarmen zugewiesen (KEYTRUDA®, n=151; Brentuximab Vedotin, n=153). 296 Patienten, die mindestens eine Dosis Studienmedikation erhalten haben und eine PRO-Auswertung vervollständigt hatten, wurden in die PRO-Analysepopulation aufgenommen (KEYTRUDA®, n=146; Brentuximab Vedotin, n=150).²

Es wurden zwei Fragebögen zur Erfassung der HRQoL verwendet, der EQ-5D und der EORTC QLQ-C30. Die elektronische Erfassung fand jeweils in der ersten Woche, alle sechs Wochen bis zur 24. Woche und alle 12 Wochen bis zu einem Jahr während der Behandlung bzw. bis zur Krankheitsprogression sowie beim Abbruch der Behandlung und 30 Tage nach Abbruch der

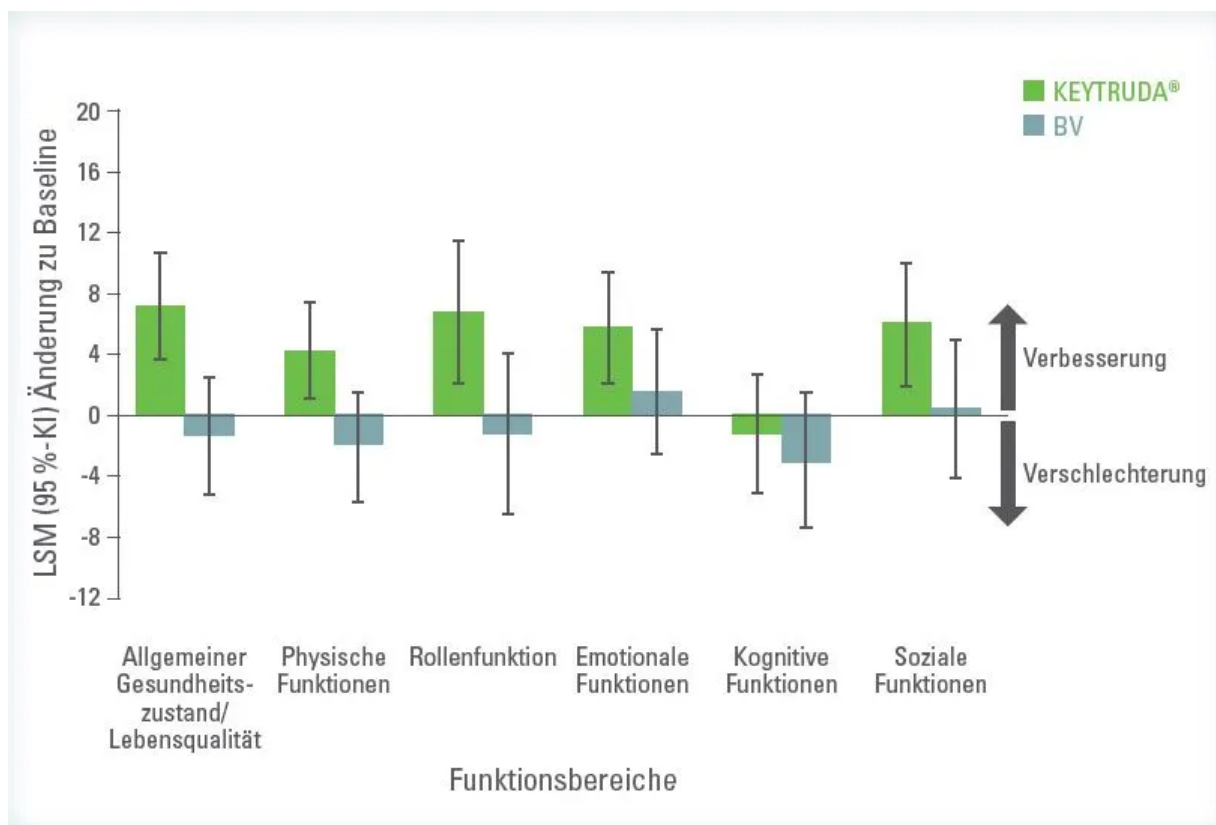
Therapie, statt.²

Die Ausfüllquoten bei Studienbeginn für die Fragebögen QLQ-30 und EQ-5D lagen sowohl für die KEYTRUDA® - als auch die Brentuximab Vedotin-Behandlungsgruppen bei über 90 %. In Woche 24 lagen diese noch bei über 80 %. Die Quoten nahmen bei den folgenden Analysezeitpunkten aufgrund von Behandlungsabbrüchen ab. Der Grund war meist ein Fortschreiten der Erkrankung.²

Verbesserungen der Lebensqualität unter KEYTRUDA® nach 24 Wochen

Die Auswertung der Fragebögen QLQ-C30 zeigte, dass sich zwischen Baseline und Woche 24 die GHS/QoL-Werte der Patienten, die KEYTRUDA® erhielten, gegenüber dem Ausgangswert verbesserten.² Dabei gab es einen Unterschied von 8,6 Punkten (95 %-Konfidenzintervall [KI]: 3,89-13,31) bei den LSM (Least Square Mean) zwischen KEYTRUDA® und Brentuximab Vedotin.² Die QLQ-C30 GHS/QoL-Werte zu Studienbeginn waren zwischen den Behandlungsgruppen vergleichbar.²

Die Analyse zeigte unter KEYTRUDA® Verbesserungen in den untersuchten Domänen des QLQ-C30 Fragebogens von Baseline zu Woche 24, mit Ausnahme der kognitiven Funktionen, die sich nicht wesentlich veränderten.² Im Gegensatz dazu war die Behandlung mit Brentuximab Vedotin in der Auswertung der Fragebögen assoziiert mit einer Verschlechterung in allen Bereichen, mit Ausnahme der sozialen und emotionalen Funktionen.²



Änderungen der QLQ-C30 LSM Scores zwischen Baseline und Woche 24. Der allgemeine Gesundheitszustand sowie die Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 GHS/QoL) unter KEYTRUDA® im Vergleich zu Brentuximab Vedotin.

Grafik modifiziert von MSD nach Daten von Zinzani et al. 2022.²

Im Vergleich zu Brentuximab Vedotin verbesserte KEYTRUDA® zudem die Zeit bis zur tatsächlichen Verschlechterung (TTD) in den QLQ-C30 GHS/QoL-Scores (Hazard Ratio [HR] = 0,40; 95 %-KI: 0,22-0,74).²

Die Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität müssen im Kontext des Studiendesigns der KEYNOTE-204-Studie mit der offenen Gabe der Studienmedikationen interpretiert werden und sind daher mit Vorsicht zu bewerten.²

Fazit

Diese nun gezeigten Daten und die zuvor berichteten Wirksamkeitsergebnisse untermauern, dass KEYTRUDA® als eine bevorzugte Behandlungsoption für Patienten mit R/R cHL, die einen Rückfall nach auto-SZT erleiden, angesehen werden kann.^{1, 2, 4} Zudem zeigten diese Studienergebnisse, dass die Behandlung mit KEYTRUDA® gegenüber Brentuximab Vedotin mit einer verbesserten HRQoL verbunden sein kann.²

Dosierung von KEYTRUDA® als Monotherapie:

- **Für Erwachsene** beträgt die empfohlene Dosis von KEYTRUDA® entweder 200 mg alle 3 Wochen oder 400 mg alle 6 Wochen als intravenöse Gabe über 30 Minuten.¹
- **Bei Kindern und Jugendlichen ab 3 Jahren mit cHL** beträgt die empfohlene Dosis von KEYTRUDA® als Monotherapie 2 mg/kg Körpergewicht (KG) (bis zu einem Maximum von 200 mg) alle 3 Wochen als intravenöse Gabe über 30 Minuten.¹

Studiendesign der Studie KEYNOTE-204

Die KEYNOTE-204 (NCT02684292) ist eine randomisierte, offene, aktiv-kontrollierte Phase-III-Studie, die 304 erwachsene Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem cHL einschloss.¹ Die Teilnehmer wurden 1:1 randomisiert und wurden folgenden Behandlungsarmen zugeteilt:¹

- KEYTRUDA® 200 mg intravenös alle drei Wochen.
- Brentuximab Vedotin 1,8 mg/kg intravenös alle drei Wochen.

Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach vorheriger auto-SZT (ja vs. nein) und Krankheitsstatus nach der Erstlinientherapie (primär refraktär vs. Rezidiv weniger als 12 Monate vs. Rezidiv 12 oder mehr Monate nach Abschluss der Therapie).¹

Primäre Wirksamkeitsendpunkte:¹

- Progressionsfreies Überleben (PFS) bewertet nach verblindeten, unabhängigen und zentralen Prüfprozess [BICR] gemäß den 2007 überarbeiteten IWG Kriterien.
- Gesamtüberleben (OS; wird erst zu einem späteren Analysezeitpunkt ausgewertet).

Medianes PFS unter KEYTRUDA® bei 12,6 Monaten

Die Zulassung von KEYTRUDA® für die Behandlung des R/R cHL ist auf eine Subpopulation der KEYNOTE-204-Studie beschränkt. Diese Subpopulation schloss insgesamt 249 Patienten ein: Nach Versagen einer auto-SZT (n = 112) oder nach Versagen von zwei oder mehr vorangegangenen

Therapien und Nichteignung für eine auto-SZT (n = 137).¹ Relevant für die Indikationserweiterung war die finale Analyse für den primären Endpunkt PFS nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 2 Jahren (24,9 Monaten [Spanne: 1,8 bis 42,0 Monate] in der ITT-Population).^{1,3}

Bei der Analyse der zulassungsrelevanten Subpopulation zeigte sich:

- eine **Risikoreduktion des Krankheitsprogress oder Todes um 34 %** (Hazard Ratio [HR][#]: 0,66; 95 %-Konfidenzintervall [KI]: 0,47-0,92) im KEYTRUDA[®]-Studienarm gegenüber dem Brentuximab Vedotin-Studienarm.¹
- ein **medianes PFS[§] von 12,6 Monaten** (95 % KI: 8,7-19,4) unter KEYTRUDA[®] verglichen mit 8,2 Monaten (95 %-KI: 5,6-8,8) im Studienarm mit Brentuximab Vedotin.¹
- eine **Gesamtansprechrate (ORR)^{‡§} (sekundärer Endpunkt) von 65 %** (95 %-KI: 56,3-73,6) **bei der Behandlung mit KEYTRUDA[®]** gegenüber 54 % (95 %-KI: 45,3-63,3) unter Brentuximab Vedotin.¹

Diese Ergebnisse waren konsistent mit der Auswertung für die Intention-to-Treat (ITT)-Gesamtpopulation mit 304 Patienten.

Die KEYNOTE 204 zeigte das bekannte Sicherheitsprofil von KEYTRUDA[®]

In der Gesamtpopulation der KEYNOTE-204 Studie wurde unter KEYTRUDA[®] als Monotherapie zur Behandlung von Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem cHL das bekannte Sicherheitsprofil beobachtet. Nebenwirkungen jeglichen Grades traten bei 74 % der Patienten im KEYTRUDA[®]-Arm und bei 77 % der Teilnehmer unter Brentuximab Vedotin auf.³ Es ereignete sich ein Todesfall aufgrund einer Nebenwirkung (Pneumonie) im KEYTRUDA[®]-Arm.³ Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse jeglichen Grades traten bei 33 % der Patienten im KEYTRUDA[®]-Arm und 7 % der Patienten im Brentuximab Vedotin-Arm auf. Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse vom Grad 3-5 traten bei 7 % der Patienten im KEYTRUDA[®]-Arm gegenüber 2 % der Patienten im Brentuximab Vedotin-Arm auf.³ Die häufigsten immunvermittelten unerwünschten Ereignisse unter KEYTRUDA[®] waren Hypothyreose, Pneumonitis und Hyperthyreose.³

Einen ausführlichen Überblick über die wichtigen Ergebnisse der zulassungsrelevanten KEYNOTE-204-Studie finden Sie [hier](#).

Zu den Ergebnissen der Studie heißt es in den Onkopedia-Leitlinien:

„[...] die Ergebnisse [erscheinen] so überzeugend, dass Pembrolizumab für Patienten mit Rezidiv nach autologer Stammzelltransplantation als neuer Standard angesehen werden sollte.“⁴

Anmerkungen

[‡] Basierend auf Patienten mit einem besten objektiven Ansprechen als vollständiges oder partielles Ansprechen¹

[§] Beurteilt mittels BICR entsprechend der 2007 überarbeiteten „International Working Group (IWG)“-Kriterien¹

^{*} Einseitiger p-Wert basierend auf dem stratifizierten Log-Rank-Test.¹

[#] Basierend auf dem „stratifiziertem Cox-Proportional-Hazardmodell“¹

Abkürzungen

auto-SZT: Autologe Stammzelltransplantation
BV: Brentuximab Vedotin
cHL: klassisches Hodgkin-Lymphom (classical hodgkin lymphoma)
EQ-5D: EuroQoL EQ-5
GHS: Global health status
HR: Hazard Ratio
HRQoL: Health-related quality of life/ Gesundheitsbezogene Lebensqualität
KI: Konfidenzintervall
LSM: Least squares mean/ Kleinste-Quadrate-Mittelwert
ORR: Gesamtansprechrage (overall response rate)
OS: Gesamtüberleben (overall survival)
PD-1: Programmiertes Zelltod-Protein 1 (programmed cell death protein 1)
PFS: Progressionsfreies Überleben (progression-free survival)
PROs: Patient-reported outcomes
QLQ-C3: EORTC EQoL Questionnaire Core 30
R/R: rezidivierend/refraktär (relapsed/refractory)
SZT: Stammzelltransplantation
TTS: Time to true deterioration (Zeit bis zur tatsächlichen Verschlechterung)

Quellen

1. Fachinformation KEYTRUDA®, Stand September 2022.
2. Zinzani PL et al. Quality-of-life analysis of pembrolizumab vs brentuximab vedotin for relapsed/refractory classical Hodgkin lymphoma. *Blood Adv* 2022; 6(2):590–9.
3. Kuruvilla J et al. Pembrolizumab versus brentuximab vedotin in relapsed or refractory classical Hodgkin lymphoma: An interim analysis of a multicentre, randomised, open-label, phase 3 study. *The Lancet Oncology* 2021; 22(4):512-524 (suppl).
4. Fuchs M, Borchmann P, Greil R, Hitz F, Naumann R, Sasse S, Engert A. Onkopedia Leitlinie Hodgkin-Lymphom der deutschen Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie. Stand Februar 2021 [eingesehen am 04.11.22]. Available from: URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/hodgkin-lymphom/@@guideline/html/index.html>

Link zur Fachinformation

https://www.msd.de/fi_keytruda_loesung_25mg-ml

Mit freundlicher Unterstützung von MSD