

02. Mai 2018

---

## NSCLC ohne Plattenepithel-Histologie: Pembrolizumab + Pemetrexed + Platin-basierte Chemotherapie alleiniger Chemotherapie überlegen

**Kürzlich wurden die Ergebnisse der zulassungsrelevanten Phase-III-Studie KEYNOTE-189 bekannt gegeben. Diese untersuchte den PD-1 (Programmed Cell Death 1 Protein)-Inhibitor Pembrolizumab (KEYTRUDA®) in Kombination mit Pemetrexed (ALIMTA®) und Cisplatin oder Carboplatin in der Erstlinientherapie von Patienten mit metastasierendem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (Non Small Cell Lung Cancer, NSCLC) ohne Plattenepithel-Histologie. Die Ergebnisse zeigten, dass die Kombination von Pembrolizumab mit Pemetrexed und einer Platin-basierten Chemotherapie zu einem signifikant verlängerten Gesamtüberleben (Overall Survival, OS) und einem mehr als halbierten Sterberisiko gegenüber einer Platin-basierten Chemotherapie allein, führte (HR: 0,49; 95%-KI: 0,38-0,64; p <0,00001).**

In präspezifizierten explorativen Analysen wurde ein Nutzen der Pembrolizumab-Kombinationstherapie beim OS unabhängig von der Tumor-PD-L1-Expression, gemäß der 3 festgelegten PD-L1-Kategorien, beobachtet: Patienten mit PD-L1-negativen Tumoren (HR: 0,59; 95%-KI: 0,38-0,92), Patienten mit PD-L1 exprimierenden Tumoren, die einen Tumor Proportion Score (TPS\*) von 1-49% aufwiesen (HR: 0,55; 95%-KI: 0,34-0,90) und Patienten, deren Tumoren eine hohe PD-L1-Expression mit einem TPS  $\geq$  50% aufwiesen (HR: 0,42; 95%-KI: 0,26-0,68).

Die Pembrolizumab-Kombinationstherapie erzielte zudem ein signifikant verlängertes progressionsfreies Überleben (Progression-free Survival, PFS): Das Risiko für einen Progress oder Versterben wurde für Patienten, die Pembrolizumab in Kombination erhielten, nahezu halbiert, verglichen mit Patienten unter Chemotherapie allein (HR: 0,52; 95%-KI: 0,43-0,64; p <0,00001). Das verlängerte PFS unter Kombinationstherapie zeigte sich ebenfalls in allen vordefinierten PD-L1-Kategorien: Patienten mit PD-L1-negativen Tumoren (HR: 0,75; 95%-KI: 0,53-1,05), Patienten mit PD-L1 exprimierenden Tumoren mit einem TPS von 1-49% (HR: 0,55; 95%-KI: 0,37-0,81) und Patienten, deren Tumoren eine hohe PD-L1-Expression (TPS  $\geq$  50%) aufwiesen (HR: 0,36; 95%-KI: 0,25-0,52).

Diese Ergebnisse wurden am 16. April 2018 in einer Plenarsitzung auf der Jahrestagung 2018 der American Association for Cancer Research (AACR) (Abstract #CT075) vorgestellt und zeitgleich im „The New England Journal of Medicine“ veröffentlicht.

„In der KEYNOTE-189-Studie verlängerte Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und einer Platin-basierten Chemotherapie das Gesamtüberleben und das progressionsfreie Überleben im Vergleich zur alleinigen Chemotherapie ungeachtet der Tumor-PD-L1-Expression. Das zugrundeliegende Studienkollektiv inkludierte Patienten mit fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom ohne Plattenepithel-Histologie“, sagte Dr. Leena Gandhi, Director of Thoracic Medical Oncology vom Perlmutter Cancer Center der New York University Langone und Erstautorin der Publikation im The New England Journal of Medicine. „Es gibt fundierte wissenschaftliche Beweggründe für die Kombination von Pembrolizumab mit Pemetrexed und einer Platin-

basierten Chemotherapie. Die vorliegenden Daten legen nahe, diese Kombination nun als neuen Versorgungsstandard für die Erstlinientherapie dieser Patienten mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom ohne Plattenepithel-Histologie einzusetzen.“

Pembrolizumab ist die erste immunonkologische Therapie, die in Kombination mit Chemotherapie das Überleben von Patienten mit NSCLC ohne Plattenepithel-Histologie als Erstlinienbehandlung signifikant verlängert. Bei der Studie KEYNOTE-189 handelt es sich um die confirmatorische Studie der KEYNOTE-021 (Kohorte G). Letztere ist eine Phase-II-Studie, auf deren Basis Pembrolizumab von der FDA als einzige Anti-PD-1-Therapie in Kombination mit einer Chemotherapie (Pemetrexed plus Carboplatin) für den US-amerikanischen Markt zur Erstlinientherapie von Patienten mit metastasierendem NSCLC ohne Plattenepithel-Histologie, unabhängig von der PD-L1-Expression, zugelassen wurde. In Deutschland und Europa ist Pembrolizumab derzeit noch nicht zur Kombinationstherapie bei Patienten mit metastasierendem NSCLC zugelassen; MSD arbeitet an der Einreichung der Daten aus KEYNOTE-189 bei Zulassungsbehörden in den USA und weltweit.

„Fakt ist, dass weiterhin ein erheblicher Bedarf an Behandlungsoptionen für Patienten mit Lungenkrebs besteht. Wir von der Bonnie J. Addario Lung Cancer Foundation (ALCF) widmen uns ausschließlich der Bekämpfung von Lungenkrebs durch Forschung, Früherkennung, Aufklärung und Behandlung. Dabei stellt der Überlebensvorteil, der in der KEYNOTE-189-Studie durch die Pembrolizumab-Kombinationstherapie erzielt wurde, einen bedeutenden Fortschritt dar. Dies kann Patienten Hoffnung geben, bei denen eine der häufigsten und lebensbedrohlichsten Krebserkrankungen neu diagnostiziert wird“, sagte Bonnie J. Addario, seit 14 Jahren Lungenkrebsüberlebender und Gründer von ALCF.

### **Einschlusskriterien und Endpunkte: KEYNOTE-189 (Abstract #CT075)**

Die KEYNOTE-189 ist eine randomisierte, placebokontrollierte Doppelblindstudie der Phase III. Sie untersuchte Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Cisplatin oder Carboplatin im Vergleich zu Pemetrexed und Cisplatin oder Carboplatin allein bei 616 nicht vorbehandelten Patienten mit metastasierendem NSCLC ohne Plattenepithel-Histologie, mit oder ohne PD-L1-Expression. Die Patienten wiesen keine genomischen Tumoraberrationen vom EGFR- oder ALK-Typ auf und hatten zuvor keine systemische Therapie für die fortgeschrittene Erkrankung erhalten. Die co-primären Endpunkte waren das OS und das PFS. Zu den sekundären Endpunkten zählen die Gesamtansprechrate (Overall Response Rate, ORR) und die Ansprechdauer (Duration of Response, DOR).

### **Überzeugende OS-Daten: Sterberisiko unter Pembrolizumab-Kombinationstherapie um 51% reduziert**

Im medianen Follow-up von 10,5 Monaten (Spanne: 0,2-20,4) war die Pembrolizumab-Kombinationstherapie hinsichtlich des OS signifikant überlegen: Das Sterberisiko war verglichen mit Pemetrexed plus Platin-basierter Chemotherapie um 51% reduziert (HR: 0,49; 95%-KI: 0,38-0,64;  $p < 0,00001$ ). Dieses Ergebnis schließt auch die 50% der Patienten mit ein, die randomisiert der Gruppe mit alleiniger Chemotherapie zugeordnet wurden und die sämtliche Studienmedikation absetzte ( $n=170$ ) und anschließend eine Anti-PD-1- oder PD-L-Therapie erhielt. Darunter befanden sich 67 Patienten, die eine Pembrolizumab-Monotherapie im Rahmen des Studien-Crossovers erhielten. Das mediane OS wurde im Pembrolizumab-Kombinations-Arm nicht erreicht (95%-KI: nicht schätzbar) – in der Gruppe mit alleiniger Chemotherapie betrug es 11,3 Monate (95%-KI: 8,7-15,1). In der Studie lebten nach 12 Monaten geschätzt 69,2% der Patienten in der Behandlungsgruppe mit Pembrolizumab (95%-KI: 64,1-73,8%) versus 49,4% in der Kontrollgruppe (95%-KI: 42,1-56,2%).

### **Signifikant verlängertes PFS im Pembrolizumab-Kombinations-Arm**

In der KEYNOTE-189-Studie war die Pembrolizumab-Kombinationstherapie auch hinsichtlich des PFS signifikant überlegen: Das Risiko für Progression oder Versterben war im Vergleich mit Pemetrexed plus Platin-basierter Chemotherapie um 48% reduziert (HR: 0,52; 95%-KI: 0,43-0,64;  $p < 0,00001$ ). Das mediane PFS betrug 8,8 Monate für die Pembrolizumab-Kombination (95%-KI: 7,6-9,2) gegenüber 4,9 Monaten für Chemotherapie allein (95%-KI: 4,7-5,5). Der Prozentsatz an Patienten, die ohne Krankheitsprogression nach 12 Monaten noch lebten, betrug 34,1% in der Pembrolizumab-Kombinations- Gruppe (95%-KI: 28,8-39,5%). Dies war fast doppelt so hoch wie der

Prozentsatz in der Kontrollgruppe (17,3%; 95%-KI: 12,0-23,5%). Darüber hinaus wurden Verbesserungen beim OS und PFS auch in anderen ausgewerteten Patienten-Subgruppen beobachtet, wie z. B. unter Berücksichtigung von Alter, Geschlecht, ECOG\*\*-Performancestatus, Raucherstatus, Hirnmetastasen zu Studienbeginn und Art der verordneten Chemotherapie (Carboplatin oder Cisplatin).

### **50% höhere ORR im Pembrolizumab- versus Kontrollarm**

Die Pembrolizumab-Kombinationstherapie zeigte in der KEYNOTE-189-Studie zudem eine doppelt so hohe ORR im Vergleich zur alleinigen Chemotherapie (47,6%; 95%-KI: 42,6-52,5% versus 18,9%; 95%-KI: 13,8-25,0%,  $p < 0,00001$ ). Bei Patienten im Pembrolizumab-Arm betrug die mediane Ansprechdauer 11,2 Monate (Spanne: 1,1+ bis 18,0+ Monate) verglichen mit 7,8 Monaten in der Gruppe mit alleiniger Chemotherapie (Spanne: 2,1+ bis 16,4+ Monate). Die überlegene Ansprechrate war bei Patienten aller PD-L1-Kategorien zu verzeichnen.

### **Konsistente Sicherheitsdaten zu Pembrolizumab**

Das Sicherheitsprofil von Pembrolizumab entsprach den Ergebnissen früherer Studien bei Patienten mit metastasierendem NSCLC. Unerwünschte Ereignisse jeglicher Ursache vom Schweregrad 3 bis 5 traten bei 67,2% der Patienten unter Pembrolizumab plus Pemetrexed und Platin-basierter Chemotherapie auf, bzw. bei 65,8% der Patienten, die Chemotherapie allein erhielten. Unerwünschte Ereignisse jeglicher Schweregrade sowie jeglicher Ursache, die mit einer Inzidenz  $\geq 15\%$  in der Pembrolizumab-Gruppe auftraten, waren: Übelkeit (55,6%), Anämie (46,2%), Fatigue (40,7%), Obstipation (34,8%), Durchfall (30,9%), verminderter Appetit (28,1%), Neutropenie (27,2%), Erbrechen (24,2%), Husten (21,5%), Dyspnoe (21,2%), Asthenie (20,5%), Hautausschlag (20,2%), Pyrexie (19,5%), periphere Ödeme (19,3%), Thrombozytopenie (18,0%) und vermehrter Tränenfluss (17,0%). Die häufigsten immunvermittelten unerwünschten Ereignisse jeglicher Schweregrade unter der Pembrolizumab-Kombinationstherapie waren: Hypothyreose (6,7%), Pneumonitis (4,4%), Hyperthyreose (4,0%), Infusionsreaktionen (2,5%), Colitis (2,2%), schwere Hauttoxizität (2,0%), Nephritis (1,7%) und Hepatitis (1,2%). In der Gruppe, die Pembrolizumab erhielt, wurden drei therapiebedingte Todesfälle infolge von Pneumonitis verzeichnet.

\* TPS = Tumor Proportion Score (prozentualer Anteil PD-L1 positiver Tumorzellen einer Gewebeprobe).

\*\* ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group.

Quelle: MSD