

## Auch Patienten mit niedrigem PD-L1-Expressionslevel profitieren von Pembrolizumab

**Unter einer Therapie mit Pembrolizumab (KEYTRUDA®) erfahren Patienten mit fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) gegenüber der Behandlung mit Docetaxel einen Überlebensvorteil - unabhängig von ihrem PD-L1 (Programmed Death-Ligand 1)-Expressionslevel und unabhängig von einem nachweisbaren Therapieansprechen.**

In der Phase-II/III-Studie KEYNOTE-010 hatten Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und PD-L1-positiven Tumoren, deren Erkrankung nach mindestens einer platinbasierten Chemotherapie progredient geworden war, randomisiert im Verhältnis 1:1:1 alle drei Wochen entweder 2 mg/kg Körpergewicht (KG) Pembrolizumab (KEYTRUDA®), 10 mg/kg KG Pembrolizumab oder Docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> erhalten (1).

Nach einer medianen Nachbeobachtungsdauer von 13,1 Monaten konnte unter beiden Pembrolizumab-Dosierungen eine jeweils signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens (OS) im Vergleich zu Docetaxel beobachtet werden: Unter der Dosierung 2 mg/kg KG verlängerte sich das OS um 29% ( $p=0,0008$ ), unter der Dosierung von 10 mg/kg KG um 39% ( $p<0,0001$ ). Bei Patienten mit höherem PD-L1-Expressionslevel ( $\geq 50\%$ ) führte die Therapie mit 2 mg/kg KG Pembrolizumab im Vergleich zu Docetaxel zu einer Verbesserung des OS um 46% ( $p=0,0002$ ) und in der Dosierung von 10 mg/kg KG zu einer Verbesserung um 50% ( $p<0,0001$ ). Das mediane OS in den drei Gruppen betrug 14,9, 17,3 und 8,2 Monate.

Patienten mit einem PD-L1-Expressionslevel  $\geq 50\%$  erreichten in beiden Pembrolizumab-Armen ein signifikant längeres progressionsfreies Überleben (PFS) als Patienten des Docetaxel-Arms (Hazard Ratio 0,59;  $p\leq 0,0001$  für beide Dosierungen). In der Gruppe der Patienten mit einer PD-L1-Expressionsrate  $\geq 1\%$  war der Unterschied für das PFS dagegen nicht signifikant (Hazard Ratio 0,88;  $p=0,07$ ; für Pembrolizumab 2 mg/kg KG, und Hazard Ratio 0,79;  $p=0,004$ ; für Pembrolizumab 10 mg/kg KG).

Daher wurde in einer Post-hoc-Analyse die Wirksamkeit der Therapie getrennt für die Gruppe der Patienten mit einem PD-L1-Expressionslevel zwischen 1% und 49% ermittelt. Die Analyse erbrachte, dass die Behandlung mit dem Anti-PD-1-Rezeptor-Antikörper auch in dieser Untergruppe gegenüber der Therapie mit Docetaxel zu einem Überlebensvorteil führte (Pembrolizumab 2 mg/kg KG, median 9,4 Monate; Pembrolizumab 10 mg/kg KG, median 10,8 Monate; Docetaxel median 8,6 Monate). Während die Dauer des Therapieansprechens unter Pembrolizumab ebenfalls länger war als unter Docetaxel, unterschied sich die Gesamtansprechrate (ORR) zwischen den drei Behandlungsarmen nicht.

Aus der ergänzenden Analyse lässt sich somit schließen, dass der in der Gesamtpopulation beobachtete Überlebensvorteil nicht allein auf den Behandlungserfolg bei Patienten mit PD-L1-Expressionsrate  $\geq 50\%$  zurückgeführt werden kann.

Die Therapie mit Pembrolizumab verlängert das OS gegenüber Docetaxel bei vorbehandelten NSCLC-Patienten mit PD-L1-Expressionsraten zwischen 1% und 49%, ohne dass zugleich ein Anstieg der ORR oder eine Verlängerung des PFS beobachtet werden könnte. Daraus lässt sich weiterhin schlussfolgern, dass der Nutzen einer Behandlung mit Pembrolizumab bei einer ausschließlichen Fokussierung auf die Endpunkte PFS und ORR möglicherweise unterbewertet wird, und dass auch Patienten mit niedrigeren PD-L1-Expressionsraten von der Therapie mit dem Antikörper profitieren können.

SW

Quelle: ASCO 2016

**Literatur:**

(1) Herbst RS et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. *Lancet* 2016; 387: 1540-1550

(2) Garon EB et al. Pembrolizumab vs docetaxel for previously treated advanced NSCLC with a PD-L1 tumor proportion score (TPS) 1%-49%: Results from KEYNOTE-010. *J Clin Oncol* 2016; 34 (Suppl): Abstract #9024