

03. Juni 2017

Fortgeschrittenes NSCLC: Ansprechrate durch Kombination von Standard-Chemotherapie und Immuntherapie mit Pembrolizumab in der Erstlinie nahezu verdoppelt

Im Rahmen der 53. Jahrestagung der American Society of Clinical Oncology (ASCO) in Chicago/IL, USA, wurden aktualisierte Daten der randomisierten Phase-II-Studie KEYNOTE-21 vorgestellt. Sie zeigen, dass Patienten mit fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) wesentlich besser auf eine Erstlinientherapie mit Carboplatin und Pemetrexed ansprechen und länger progressionsfrei überleben, wenn zusätzlich der Anti-PD-1 (Programmed-Death-1)-Rezeptor-Antikörper Pembrolizumab (KEYTRUDA®) verabreicht wird.

Immunonkologische Behandlungsansätze können Patienten mit fortgeschrittenem Lungenkarzinom, deren Prognose bislang eher schlecht war, neue Chancen bieten. Pembrolizumab ist als Monotherapie zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierenden NSCLC mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS \geq 1%) ohne EGFR- oder ALK-positive Tumormutationen nach vorheriger Chemotherapie bei Erwachsenen angezeigt. Bei erwachsenen Patienten mit metastasierendem NSCLC ohne EGFR- oder ALK-positive Tumormutationen, deren Tumoren eine hohe Expression des Liganden PD-L1 (Tumor Proportion Score [TPS] \geq 50%) zeigen, ist Pembrolizumab seit kurzem als Monotherapie in der Erstlinie zugelassen (1).

Die KEYNOTE-21-Studie, deren aktualisierte Daten zur Kohorte G im Rahmen des ASCO-Meetings in einer Postersession vorgestellt wurden, demonstriert das Potenzial von Pembrolizumab in Kombination mit einer Standard-Chemotherapie mit Carboplatin/Pemetrexed bei Patienten mit NSCLC, und zwar unabhängig von der PD-L1-Expression (2).

123 Chemotherapie-naive Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC ohne Plattenepithelkarzinom-Histologie erhielten randomisiert entweder 4 Zyklen Carboplatin AUC 5 plus Pemetrexed 500 mg/m² alle drei Wochen oder diese Behandlung ergänzt durch Pembrolizumab 200 mg alle drei Wochen. Eine Erhaltungstherapie mit Pemetrexed (500 mg/m² alle drei Wochen) war in beiden Armen erlaubt.

Nach einem medianen Follow-up von 14,5 Monaten zeigte sich eine klinisch relevante Verbesserung der Wirksamkeit hinsichtlich der Gesamtansprechrate (ORR, primärer Endpunkt) und des progressionsfreien Überlebens (PFS, sekundärer Endpunkt) unter der Kombination von Chemotherapie mit Pembrolizumab im Vergleich zur alleinigen Chemotherapie. Die ORR betrug 56,7% (95% Konfidenzintervall (KI) 43,2%-69,4%) mit Pembrolizumab plus Carboplatin/Pemetrexed gegenüber 30,2% (95% KI 19,2%-43,0%) mit der Chemotherapie alleine ($p=0,0016$). Die mediane Dauer des Ansprechens war unter der Dreierkombination noch nicht erreicht, unter der Chemotherapie-Doublette alleine betrug sie 16,2 Monate.

Das PFS war in der Immuntherapie-Chemotherapie-Gruppe länger als unter dem Einfluss der reinen Chemotherapie (Hazard Ratio (HR) =0,49, 95% KI 0,29-0,83, $p=0,0035$). Das mittlere PFS war unter der Dreierkombination noch nicht erreicht gegenüber 8,9 Monaten unter der Chemotherapie. Das geschätzte 12-Monats-PFS betrug für die Patienten in der Immuntherapie-Chemotherapiegruppe 56% gegenüber 34% für die Patienten der Chemotherapiegruppe. Die HR für das Gesamtüberleben (OS) betrug 0,69 (95% KI 0,36-1,31, $p=0,13$) zugunsten der Immuntherapie-Gruppe. Das mediane OS war noch in keinem der Behandlungsarme

erreicht, das geschätzte 12-Monats-OS unter der Kombination von Chemotherapie mit Pembrolizumab betrug 76% im Vergleich zu 69% unter der alleinigen Chemotherapie.

Nebenwirkungen ab Grad 3 traten bei 39% der Patienten unter der Dreierkombination auf und bei 29% der Patienten unter der alleinigen Chemotherapie.

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass durch die Ergänzung einer Standardchemotherapie (Carboplatin/Pemetrexed) durch Pembrolizumab nahezu eine Verdopplung der Ansprechrate beobachtet wurde sowie ein nahezu halbiertes Risiko für Progression und Tod. Zudem zeigte sich ein Trend hin zu einem verbesserten Gesamtüberleben – und das, obwohl 75% der Patienten, die mit der Chemotherapie-Doublette behandelt worden waren, nach der Behandlung in den Dreierkombinationsarm wechselten. Die Daten unterstützen den Ansatz der KEYNOTE-024-Studie (3), Pembrolizumab in die Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen NSCLC zu integrieren.

Red.

Quelle: ASCO 2017

Literatur:

(1) KEYTRUDA[®] Fachinformation, Stand Februar 2017

(2) Papadimitrakopoulou V et al. First-line carboplatin and Pemetrexed (CP) with or without pembrolizumab (pembro) for advanced nonsquamous NSCLC: Updated results of Keynote 021 cohort G. *J Clin Oncol* 35, 2017 (suppl: abstr 9094)

(3) Reck M et al. *N Engl J Med.* 2016;375(19): 1823-1833