

Kombinationstherapien mit Pembrolizumab erreichen Ansprechraten zwischen 48% und 71% in der Erstlinie

Der Anti-PD-1 (Programmed Death-1)-Rezeptor-Antikörper Pembrolizumab (KEYTRUDA[®]) zeigt bei Patienten mit fortgeschrittenem, nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) eine gute antitumorale Aktivität. In Kombination mit verschiedenen Standard-Chemotherapieregimes wird bei therapienaiven Patienten in der Erstlinie unabhängig von der Pembrolizumab-Dosis und unabhängig vom PD-L1 (Programmed Death-Ligand 1)-Expressionslevel der Patienten eine substantielle klinische Effektivität erreicht. Dies belegen die Ergebnisse der KEYNOTE-021-Studie, die im Rahmen des 52. Jahreskongress der American Society of Clinical Oncology (ASCO) in Chicago/IL (USA) vorgestellt wurden.

Der Behandlungsstandard bei Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC ohne Mutation des Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) und ohne Translokation der anaplastischen Lymphomkinase (ALK) in der Erstlinie besteht derzeit im Einsatz einer platinhaltigen Dublette mit oder ohne nachfolgende Erhaltungstherapie. Allerdings besteht hoher Bedarf an neuen Behandlungsoptionen, da die Prognose der Betroffenen auch unter diesem etablierten Therapiestandard nach wie vor schlecht ist.

Eine vielversprechende Strategie scheint in diesen Fällen die Aufhebung der Immuntoleranz durch Immuncheckpoint-Blocker wie Pembrolizumab zu sein. Pembrolizumab hat in den beiden Studien KEYNOTE-001 und KEYNOTE-010 sowohl bei vorbehandelten als auch bei therapienaiven Patienten in Monotherapie eine gute Aktivität gezeigt. Durch Kombination des Anti-PD-1-Rezeptor-Antikörpers mit einer platinhaltigen Chemotherapie-Dublette im Erstlinien-Setting könnte eine Verbesserung des Langzeitüberlebens der Patienten erreicht werden.

Überprüft wird diese Hypothese zurzeit in der KEYNOTE-21-Studie (1). In die Multi-Kohorten Phase-I/II-Studie wurden therapienaive Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC jeglicher (Gruppe A) oder nicht-plattenepithelialer Histologie (Gruppe B und C), EGFR-Wildtyp, negativem ALK-Translokationsstatus sowie jeglichem PD-L1-Status aufgenommen.

Die Patienten der drei Gruppen wurden über vier Zyklen wie folgt behandelt:

- Gruppe A: 2 mg/kg Körpergewicht (KG) oder 10 mg/kg KG Pembrolizumab plus Carboplatin plus Paclitaxel
- Gruppe B: 2 mg/kg KG oder 10 mg/kg KG Pembrolizumab plus Carboplatin plus Paclitaxel plus Bevacizumab
- Gruppe C: 2 mg/kg KG oder 10 mg/kg KG Pembrolizumab plus Carboplatin plus Pemetrexed.

An die Induktionstherapie schloss sich eine Erhaltungstherapie mit Pembrolizumab (Gruppe A), Pembrolizumab plus Bevacizumab (Gruppe B) oder Pembrolizumab plus Pemetrexed (Gruppe C) an.

Wie eine vorläufige Analyse der Daten zeigt, erreichten die Patienten der verschiedenen Behandlungsgruppen eine Gesamtansprechraten (ORR) von 52% (Gruppe A), 48% (Gruppe B) und 71% (Gruppe C); für alle Patienten lag die ORR im Mittel bei 57% (1 Komplettremission, 41 partielle Remissionen). Die Therapieregimes wurden in den Gruppen A und C relativ gut vertragen, in der Gruppe B waren die beobachteten Toxizitäten höher. Unerwünschte Ereignisse vom Grad 3/4 traten bei 36%, 46% und 42% der Patienten in den verschiedenen Behandlungsgruppen auf; in Gruppe B wurde ein therapieassoziiertes Todesfall registriert.

Insgesamt erwies sich die Kombination aus Pembrolizumab mit Standard-Chemotherapieregimes bei Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC als praktikabel und klinisch effektiv, unabhängig von der eingesetzten

Pembrolizumab-Dosis oder dem PD-L1-Expressionslevel. Die Nachbeobachtung der Patienten wird fortgesetzt; gleichzeitig rekrutiert eine randomisierte Phase-III-Studie (KEYNOTE-189) derzeit bereits Patienten mit nicht-plattenepitheliale NSCLC für eine Therapie mit Pemetrexed/Platin mit oder ohne Pembrolizumab-Zugabe.

SW

Quelle: ASCO 2016

Literatur:

(1) Gadgeel SM et al. Pembrolizumab (pembro) plus chemotherapy as front-line therapy for advanced NSCLC: KEYNOTE-021 cohorts A-C. *J Clin Oncol* 2016; 34 (Suppl): Abstract #9016