

01. Juni 2020

---

## mSCLC: Patienten profitieren bereits in der Erstlinie von der Ergänzung der Chemotherapie mit Pembrolizumab

**Beim metastasierenden kleinzelligen Lungenkarzinom (mSCLC) hat Pembrolizumab (KEYTRUDA<sup>®</sup>) seine Wirksamkeit bereits als Monotherapie unter Beweis gestellt und wurde in den USA ab der dritten Behandlungslinie für diese Indikation auch schon zugelassen. Erfolgversprechender erscheint jedoch die Kombination von Checkpoint-Inhibition und zytostatischer Behandlung. Eine Erstlinientherapie mit Pembrolizumab in Kombination mit einer Platin-haltigen Chemotherapie für Patienten mit mSCLC im extensiven Stadium wurde nun in der KEYNOTE-604-Studie untersucht. Die zum ASCO-Jahreskongress 2020 (ASCO20 Virtual) vorgestellten Daten der finalen Analyse zeigten auch in dieser Phase-III-Studie, dass Patienten mit mSCLC von einem Therapieregime mit dem Immuncheckpoint-Inhibitor profitieren können: Die Addition von Pembrolizumab verlängerte das mediane progressionsfreie Überleben (PFS) signifikant, auch das mediane Gesamtüberleben (OS) wurde verlängert (1).**

Das SCLC ist eine hochaggressive Tumorerkrankung, die etwa 10-15% aller Lungenkarzinome betrifft und mit einem 5-Jahres-Überleben von lediglich 6-7% einhergeht (2). Standardtherapie war über 30 Jahre lang die Kombination aus Etoposid und Platin (EP). In jüngster Zeit haben Kombinationen aus Checkpoint-Inhibitoren mit EP ihre Überlegenheit gegenüber EP alleine gezeigt; erste Kombinationen wurden bereits zugelassen oder stehen vor der Zulassung.

Dr. Charles Rudin, New York, NY, USA, stellte beim ASCO20 Virtual die Daten der doppelblinden Phase-III-Studie KEYNOTE-604 vor, in der 453 Therapie-naive mSCLC-Patienten ohne unbehandelte ZNS-Metastasen (die Behandlung von ZNS-Metastasen mit Ganzhirnbestrahlung oder stereotaktischer Operation musste mind. 14 Tage vor Studieneinschluss beendet gewesen sein) in einer 1:1-Randomisierung entweder alle 3 Wochen Pembrolizumab über bis zu 35 Zyklen + 4 Zyklen einer Standard-Chemotherapie mit Etoposid und Cis- oder Carboplatin (n=223) oder im Kontroll-Arm Placebo + EP (n=222) erhielten. Koprimary Endpunkte waren das PFS nach RECIST v1.1-Kriterien, ermittelt in einem zentralen Review, und das OS, wichtige sekundäre Endpunkte die objektive Ansprechrate (ORR), die Dauer des Ansprechens (DoR) und die Sicherheit. Das mediane Alter der Patienten lag bei 65 Jahren, 74% hatten einen ECOG-Performance-Status von 1. Im Pembrolizumab-Arm hatten 14,5% der Patienten ZNS-Metastasen, im Kontroll-Arm waren es 9,8%.

Zum Zeitpunkt der finalen Analyse der Studie nach einem medianen Follow-up von 21,6 Monaten (Datenschnitt 02.12.2019) erhielten noch 8,9% der Patienten im Verum-Arm und 1,4% der Patienten im Kontroll-Arm die Studienmedikation, 52,9% im Verum- und 65,5% im Kontroll-Arm erhielten eine Folgetherapie.

In der zweiten Interimsanalyse der Studie nach einem medianen Follow-up von 13,5 Monaten war eine signifikante Verlängerung des medianen PFS durch Pembrolizumab in der Intention-to-treat-Population von 4,3 auf 4,5 Monate beobachtet worden (HR=0,75; p=0,0023). Im Vergleich dazu wurde in der finalen Analyse eine Verlängerung des medianen PFS von 4,3 auf 4,8 Monate dokumentiert (HR=0,73) bei einer 18-Monats-PFS-Rate von 10,8 vs. 2,1%.

In der finalen Analyse der Studie zeigte sich eine Verlängerung des medianen OS von 9,7 Monate auf 10,8 Monate durch Pembrolizumab + Chemotherapie bei einer 24-Monats-OS-Rate von 22,5% vs. 11,2%, allerdings wurde das statistische Signifikanzniveau verfehlt (HR=0,80; p=0,0164). In einer Post-hoc-Analyse des OS in der „as-treated“-Population lag der nominelle p-Wert jedoch unter der Signifikanzschwelle (HR=0,78; p=0,0124). Der Vorteil zugunsten von Pembrolizumab zeigte sich über alle Patienten-Subgruppen mit Ausnahme der Patienten mit Hirnmetastasen. Die ORR betrug in der finalen Analyse 70,6% bei den mit der Chemoimmuntherapie behandelten Patienten gegenüber 61% bei den Patienten im Kontroll-Arm. Die mediane DoR unter Pembrolizumab + EP lag bei 4,2 Monaten gegenüber 3,7 Monaten unter alleiniger Chemotherapie.

Unerwartete Nebenwirkungen wurden nicht beobachtet. Unerwünschte Ereignisse jeglicher Ursache von Grad 3-4 traten in beiden Studienarmen nahezu gleich häufig auf und wurden bei 76,7% der Patienten im Verum-Arm und 74,9% der Patienten im Kontroll-Arm dokumentiert. 6,3% der Patienten unter Pembrolizumab + Chemo- bzw. 5,4% unter alleiniger Chemotherapie verstarben in Folge unerwünschter Ereignisse. Die Rate an Studienabbrüchen aufgrund unerwünschter Ereignisse lag bei 14,8% bzw. 6,3% im Kontroll-Arm.

Die Hinzunahme des PD-1-Inhibitors zur Chemotherapie bereits in der Erstlinie verlängerte somit das PFS der SCLC-Patienten im weit fortgeschrittenen Krankheitsstadium signifikant, zeigte einen Trend hin zu einem verbesserten OS und führte zu einem langanhaltenden Ansprechen bei einer Subgruppe der Patienten. Nach Rudins Ansicht unterstützen die aktuellen Daten den Benefit einer Behandlung mit Pembrolizumab und untermauern allgemein den Wert einer Immuntherapie beim SCLC.

*Dr. rer. nat. Claudia Schöllmann*

*Quelle: ASCO20 Virtual*

#### *Literatur:*

(1) Rudin CM et al. KEYNOTE-604: Pembrolizumab (pembro) or placebo plus etoposide and platinum (EP) as first-line therapy for extensive-stage (ES) small-cell lung cancer (SCLC). ASCO20 Virtual, [Abstract 9001](#).

(2) Gaspar LE et al. Clin Lung Cancer 2012;13:115-22.