

30. September 2019

Pembrolizumab + Chemotherapie beim Plattenepithelkarzinom-NSCLC: Überlegenes OS, PFS, ORR und PFS2 gegenüber alleiniger Chemotherapie

Die finalen Ergebnisse der Phase-III-Studie KEYNOTE-407, die beim ESMO-Kongress 2019 im Rahmen eines Posters und in einer Poster Discussion Session vorgestellt wurden, bestätigen die überlegene Wirksamkeit des Immuncheckpoint-Inhibitors Pembrolizumab (KEYTRUDA®) in Kombination mit Carboplatin/(nab-)Paclitaxel in der Erstlinienbehandlung des metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) mit Plattenepithelkarzinom-Histologie gegenüber der alleinigen Chemotherapie.

Nachdem bereits die Interimsdaten der Studie zur Zulassung von Pembrolizumab in der genannten Indikation geführt hatten, konnte die Wirksamkeit der Kombinationstherapie nun auch nach einer längeren Nachbeobachtungszeit untermauert werden. Erstmals wurden auch Daten zum progressionsfreien Überleben 2 (PFS2) vorgestellt, also der Zeit von der Randomisierung bis zur Erkrankungsprogression nach Beginn einer Zweitlinientherapie.

Die weltweit durchgeführte, randomisierte und Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie KEYNOTE-407 verglich bei 560 therapienaiven Patienten mit metastasierendem Plattenepithelkarzinom-NSCLC die Chemotherapie Carboplatin + Paclitaxel oder nab-Paclitaxel in Kombination mit Pembrolizumab mit der alleinigen Chemotherapie ohne zusätzliche Immuntherapie. Die Patienten mussten sich in einem guten Allgemeinzustand (ECOG PS 0-1) befinden und werden nach Wahl des Taxans (nab-Paclitaxel oder konventionelles Paclitaxel), nach PD-L1-Expression und Herkunftsland (Asien vs. andere Länder) stratifiziert.

In einer 1:1 Randomisierung erhielten die Patienten entweder 6 mg/ml/min Carboplatin und 200 mg/m² Paclitaxel alle 3 Wochen oder wöchentlich 100 mg/m² nab-Paclitaxel entweder mit 200 mg Pembrolizumab i.v. alle 3 Wochen oder Placebo-Kochsalzlösung über 4 Zyklen gefolgt von Pembrolizumab oder Placebo für maximal 31 Zyklen. Es erfolgte ein verblindeter unabhängiger zentraler Review (BICR) nach RECIST 1.1. Ko-primäre Endpunkte waren das PFS nach BICR und das OS in der Intent-to-Treat Population, zentrale sekundäre Endpunkte die Gesamtansprechrage (ORR) und die Dauer des Ansprechens (DOR). Die mediane Nachbeobachtungszeit der finalen Analyse betrug 14,3 Monate.

Wie Prof. Dr. Luis Paz-Ares, Madrid, Spanien, im Rahmen einer Poster Session berichtete, zeigte sich weiterhin ein **deutlicher Überlebensvorteil für die Kombination Chemotherapie + Pembrolizumab** gegenüber der alleinigen Chemotherapie-Gruppe (medianes Gesamtüberleben (OS): 17,1 vs. 11,6 Monate; HR 0,71; 95% KI 0,58-0,88) (1). Der Überlebensvorteil betraf alle vorher definierten Patientensubgruppen und war auch unabhängig vom Ausmaß der PD-L1-Expression der Tumoren (TPS < 1%: HR=0,79; TPS 1-49%: HR=0,59; TPS ≥ 50%: HR=0,79). Auch hinsichtlich des medianen PFS wurde ein signifikanter Vorteil für die Patienten dokumentiert, die neben der Chemotherapie auch den Immuncheckpoint-Inhibitor erhalten hatten (medianes PFS: 8,0 vs 5,1 Monate; HR=0,57; 95%-KI: 0,47-0,69). Die ORR betrug 62,6% gegenüber 38,4% unter alleiniger Chemotherapie. In der Immuntherapie-Gruppe sprachen die Patienten auch länger auf die Behandlung an als in der Chemotherapie-Vergleichsgruppe (mediane DOR: 8,8 Monate vs. 4,9 Monate).

Die mit Spannung erwarteten neuen **Daten zum PFS2 (explorativer Endpunkt)** passten sich exakt in das bestehende Gesamtbild ein. Das mediane PFS 2 war unter der Kombination aus Pembrolizumab und Chemotherapie mit 13,8 Monaten (95%-KI: 12,2-15,9) deutlich länger als unter der alleinigen Chemotherapie (9,1 Monate, 95%-KI: 8,2-10,2). Auch das PFS2 erwies sich als unabhängig von der PD-L1-Expression (TPS < 1%: HR=0,61; TPS 1-49%: HR=0,51; TPS ≥ 50%: HR=0,61).

Die Autoren um Prof. Paz-Ares ziehen aus den finalen Daten der KEYNOTE-407-Studie den Schluss, dass die Kombination Pembrolizumab + Platin-basierte Chemotherapie in der Erstlinienbehandlung des metastasierten NSCLC mit Plattenepithelkarzinom-Histologie weiterhin verbesserte Outcomes gegenüber einer alleinigen Chemotherapie zeigt, einschließlich OS, PFS, ORR und PFS2 – bei handhabbarem Sicherheitsprofil. „Diese Daten unterstützen den Erstlinieneinsatz von Pembrolizumab + Chemotherapie beim metastasierten Plattenepithelkarzinom-NSCLC“, so Paz-Ares.

CS

Quelle: ESMO 2019

Literatur:

(1) Paz-Ares LG et al. Pembrolizumab (Pembro) + Chemotherapy (Chemo) in Metastatic Squamous NSCLC: Final Analysis and Progression After the Next Line of Therapy (PFS2) in KEYNOTE-407. ESMO 2019, Abstract #LBA82