

mNSCLC: Verbesserte Überlebensraten unter Chemotherapie plus Pembrolizumab

Ghandi L et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy in Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2018; 378: 2078 – 2092

Inhibitoren des Programmierer-Zelltod-Proteins (PD-1) haben sich als wirksam für die Behandlung von Patienten mit metastasiertem nicht kleinzelligem Bronchialkarzinom (mNSCLC) ohne sensibilisierende Mutationen des epidermalen Wachstumsfaktorrezeptors (EGFR) oder der anaplastischen Lymphomkinase (ALK) erwiesen. In einer Phase-3-Studie wurde der Anti-PD-1-Inhibitor Pembrolizumab plus Platin-/Pemetrexed-basierter Chemotherapie untersucht.

An der doppelblinden KEYNOTE-189-Studie konnten Patienten mit fortgeschrittenem, nicht plattenepithelalem NSCLC ohne EGFR- oder ALK-Mutationen teilnehmen. Sie durften zuvor keine systemische Anti-Tumortherapie erhalten haben und mussten einen Aktivitätsstatus nach ECOG (Eastern Co-operative Oncology Group) von 0 oder 1 aufweisen. Die Randomisierung erfolgte im 2:1-Verhältnis auf 2 Gruppen:

- Pemetrexed und platinbasierte Chemotherapie plus Pembrolizumab (Gruppe A)
- Pemetrexed und platinbasierte Chemotherapie plus Placebo (Gruppe B)

Die Patienten erhielten Pembrolizumab (200 mg) bzw. Placebo plus Pemetrexed und Cis- bzw. Carboplatin alle 3 Wochen über 4 Zyklen. Danach folgten Pembrolizumab oder Placebo mit bis zu 35 Zyklen plus einer Pemetrexed-Erhaltungstherapie. Die primären Endpunkte bildeten das Gesamt- und das progressionsfreie Überleben.

Gruppe A umfasste 410 und Gruppe B 206 Patienten. Die Expression des PD-1-Liganden (PD-L1) entsprach bei 63% der Teilnehmer einem Tumor-Proportion-Score (TPS) $\geq 1\%$. 88% waren ehemalige

Raucher und in 72% Fällen wählten die Studienärzte für die platinbasierte Therapie Carboplatin. Bei einer medialen Nachbeobachtung von 10,5 Monaten erreichte die mittlere Therapiedauer 7,4 (Gruppe A) bzw. 5,4 (Gruppe B) Monate. Die 4 geplanten Cis- oder Carboplatin-Dosen erhielten in Gruppe A 82,5% und in Gruppe B 74,3%; ≥ 5 Dosen Pemetrexed konnten 76,5% (Gruppe A) und 66,8% (Gruppe B) gegeben werden.

Gesamt- und progressionsfreies Überleben

Unter der Pembrolizumab-Kombinationstherapie erreichte das ermittelte Gesamtüberleben nach 12 Monaten eine Rate von 69,2%, in der Placebogruppe 49,4% (Hazard Ratio für Tod: 0,49). Davon profitierten Patienten mit

- TPS $< 1\%$ (Gruppe A: 61,7%, Gruppe B: 52,2%),
- TPS 1 – 49% (Gruppe A: 71,5%, Gruppe B: 50,9%) und
- TPS $\geq 50\%$ (Gruppe A: 73,0%, Gruppe B: 48,1%).

Das progressionsfreie Überleben lag für die Patienten der Gruppe A bei median 8,8 Monaten und in der Vergleichsgruppe bei 4,9 Monaten (Hazard Ratio für Krankheitsprogress oder Tod: 0,52). Der geschätzte Anteil an Patienten, die nach 12 Monaten am Leben und progressionsfrei waren, betrug 34,1% (Gruppe A) bzw. 17,3% (Gruppe B). Von unerwünschten Ereignissen mit \geq Grad 3 waren unter der Pembrolizumab-Kombinationstherapie 67,2% und in der Placebogruppe 65,8% der Patienten betroffen.

FAZIT

In dieser Phase-3-Studie profitierten die Patienten mit fortgeschrittenem, nichtplattenepithelalem NSCLC ohne EGFR- oder ALK-Mutationen von einer Standardchemotherapie und der gleichzeitigen, zusätzlichen Therapie mit Pembrolizumab.

Matthias Manych, Berlin