



signifikant längeren Gesamtüberleben und progressionsfreien Überleben als die Chemotherapie allein, unabhängig vom Level der PD-L1-Expression.

Judith Neumaier

Gandhi L et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy in Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2018;378(22):2078-92

Kommentar

Die Immunonkologika sind als Kombinationspartner zur Chemotherapie beim Adenokarzinom der Lunge nun endgültig in der ersten Therapielinie angekommen. Wie für Atezolizumab [Socinski MA et al. *N Engl J Med.* 2018;378(24):2288-301] wurde jetzt auch für den Einsatz von Pembrolizumab ein überzeugender progressionsfreier und gesamt Überlebensvorteil in Kombination mit Pemetrexed und Carbo- oder Cisplatin für alle PD-L1-Subgruppen gezeigt. Diese Ergebnisse sind, gerade auch wegen des erlaubten Crossovers vom Kontrollarm zum Verumarm (Pembrolizumab mono) nach Therapieversagen, eindrucklich. Die Zulassung in Europa erfolgte im September 2018.

Dennoch wird diese Kombination aus folgenden Gründen nicht die Standardtherapie für alle Patienten mit Adenokarzinom der Lunge werden:

- Die Studie weist eine erhebliche Toxizität der Dreierkombination Pembrolizumab plus Pemetrexed/Carbo- oder Cisplatin nach. So waren z. B. die Absetzrate von mindestens einer Substanz im Prüfarm (für Pemetrexed 17,0 vs. 8,4%) und das Vorkommen immunbedingter Nebenwirkungen vom Grad > 3 (8,9 vs. 4,5%) nahezu doppelt so hoch wie im Kontrollarm; hierbei waren vor allem Nephritiden, Colitiden und Hepatitiden auffällig. Entsprechend will wohl überlegt sein, ob Patienten mit Komorbiditäten oder einem ECOG-Performancestatus (PS) > 1 tatsächlich eine Triplettherapie in der Erstlinie erhalten sollten (Studienkohorte ECOG-PS 0–1).
- Die Studie lässt zwei entscheidende Fragen offen. Es bleibt zum einen ungeklärt, ob Patienten mit hoher PD-L1-Expression (TPS > 50%) von der Hinzunahme der Chemotherapie gegenüber Pembrolizumab mono profitieren. Dies muss in weiteren Studien erst noch untersucht werden. Mit

erwarteter Zulassung der Immunonkologika in der Erstlinie und trotz des Wissens um das Outcome der Crossover-Patienten aus der aktuellen Studie bleibt zum anderen die Frage nach der richtigen Therapiesequenz weiterhin offen: „All-in“ in der Erstlinie und dann Taxane in der Zweitlinie (im Fall von Atezolizumab dann z. B. Pemetrexed) oder doch die Checkpointinhibitoren für die Zweitlinie vorbehalten? Diese Fragen können nur durch Sequenzstudien endgültig beantwortet werden, die es fraglich so geben wird.

Bis dahin bleibt die Einschätzung des Krankheitsverlaufs durch den behandelnden Onkologen oder Pneumologen anhand der individuellen Patientenfaktoren (u. a. biologisches Alter, Komorbiditäten, Patientenwunsch) und Krankheitsfaktoren (u. a. PD-L1-Status, Tumorlast, LDH) der Maßstab, an dem die Erstlinientherapie festgemacht werden sollte.

Prof. Dr. med. Björn Hackanson
Klinikum Augsburg, Interdisziplinäres
Cancer Center Augsburg – ICCA
bjoern.hackanson@klinikum-augsburg.de

EGFR-TKI der zweiten Generation beim fortgeschrittenen NSCLC

Der EGFR-Tyrosinkinasehemmer (EGFR-TKI) Dacomitinib konnte bei Patienten mit fortgeschrittenem nichtkleinzelligem Lungenkarzinom und EGFR-aktivierenden Mutationen das Gesamtüberleben im Vergleich zu einem älteren TKI deutlich verbessern.

Aus der noch laufenden, randomisierten, offenen Phase-III-Studie ARCHER 1050 war bereits bekannt, dass mit Dacomitinib im Vergleich zu Gefitinib eine signifikante Verbesserung beim progressionsfreien Überleben (PFS) therapienaiver Patienten mit fortgeschrittenem nichtkleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) und aktivierenden Mutationen im EGFR erreicht werden kann. Die nun publizierten Daten zum sekundären Endpunkt Gesamtüberleben (OS) zeigen, dass der EGFR-TKI auch in dieser Hinsicht zu signifikanten Verbesserungen führt.

Während der medianen Beobachtungsdauer von 31,3 Monaten starben unter Dacomitinib 103 Patienten (45,4%)

und unter Gefitinib 117 (52,0%). Das mediane OS lag bei 34,1 Monaten unter Dacomitinib und bei 26,8 Monaten unter Gefitinib (Hazard Ratio 0,760; p = 0,044). Die Ergebnisse der vorläufigen Subgruppenanalysen stimmten mit denen der primären Analyse des OS überein.

In der Studie wurden 452 Patienten ab 18 Jahren (≥ 20 Jahre in Japan und Korea) mit einem ECOG-Performancestatus von 0 oder 1 und einem neu diagnostizierten NSCLC mit aktivierenden EGFR-Mutationen (Deletion in Exon 19 oder L858R in Exon 21) aufgenommen. Die Studienteilnehmer erhielten randomisiert entweder Dacomitinib oder Gefitinib. Die finale Überlebensanalyse

erfolgte mit Daten bis zum Stichtag 17. Februar 2017.

Dacomitinib erwies sich als gut verträglich. Die durch die Tyrosinkinaseinhibition bedingten Nebenwirkungen waren durch Therapieunterbrechungen, Dosisreduktion und eine symptomatische Therapie gut in den Griff zu bekommen.

Fazit: Bei Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und EGFR-aktivierenden Mutationen ist Dacomitinib der erste EGFR-TKI der zweiten Generation, der eine signifikante Verbesserung des OS in einer randomisierten Phase-III-Studie im Vergleich zur Standardversorgung mit einem TKI zeigte. *Judith Neumaier*

Mok TS et al. Improvement in Overall Survival in a Randomized Study That Compared Dacomitinib With Gefitinib in Patients With Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer and EGFR Activating Mutations. *J Clin Oncol.* 2018;36(22):2244-50