



Osimertinib: Vorteile beim EGFR-mutierten NSCLC

Osimertinib ist ein EGFR-TKI der dritten Generation. Ein systematisches Review plus Metaanalyse untersuchte Effektivität und Sicherheitsprofil bei EGFR-mutierten NSCLC-Patienten anhand von 47 kontrollierten und Kohortenstudien.

In der Behandlung von nichtkleinzelligen Lungenkarzinomen (NSCLC) mit Mutationen des EGFR („epidermal growth factor receptor“)-Gens gehören die EGFR-Tyrosinkinaseinhibitoren (TKI) heute zu den Mitteln der ersten Wahl. Ein Substanzvertreter der dritten EGFR-TKI-Generation ist Osimertinib, der vor allem für die Behandlung von fortgeschrittenen NSCLC nach Versagen der EGFR-TKI-Erstlinie eingesetzt wird. In einem systematischen Review plus Metaanalyse von randomisiert-kontrollierten, Realworld- und Kohortenstudien wurde das Wirkprofil dieses TKI in der Behandlung von EGFR-mutierten NSCLC untersucht.

Einbezogen in die Analyse waren 47 Studien, von denen 14 die Wirksamkeit von Osimertinib mit anderen EGFR-TKI oder einer Chemotherapie verglichen. Dabei ergab sich für Patienten unter Osimertinib über alle Patientengruppen hinweg im Vergleich zu den Kontrolltherapien ein besseres Gesamtüberleben (OS) und progressionsfreies Überleben (PFS) (Hazard Ratio [HR] 0,56 und 0,38, $p < 0,001$). Auch in Subgruppenanalysen war der EGFR-TKI bei OS und PFS überlegen. Rund 55 % der NSCLC-Patienten mit einer erworbenen T790-Mutation nach EGFR-TKI-Erstlinientherapie mit Gefitinib oder Erlotinib erreichten unter

Osimertinib zumindest ein partielles Ansprechen, bei 25 % der Patienten blieb die Erkrankung stabil.

Die Inzidenz schwerer unerwünschter Ereignisse unter Osimertinib lag zwischen 0 und 5 %, häufigste schwere Nebenwirkung war mit 3 % eine Pneumonie. Patienten mit einer T858R-Mutation erreichten längere OS-Zeiten als Patienten mit einer Del19-Mutation (HR 0,55; $p = 0,037$), dagegen zeigten Patienten mit einem positiven Raucherstatus im Vergleich zu Niemalsrauchern ein höheres Risiko für einen Progress unter einer Osimertinib-Behandlung (HR 1,47; $p = 0,28$).

Fazit: In der bisher größten Metaanalyse zu Osimertinib in der Behandlung von EGFR-mutiertem NSCLC ergaben sich im Vergleich zu einer Chemotherapie oder anderen EGFR-TKI ein besseres Langzeitüberleben bei einem akzeptablen Sicherheitsprofil. *Barbara Kreutzkamp*

Jing L et al. The efficacy and safety of osimertinib in treating nonsmall cell lung cancer. A PRISMA-compliant systematic review and metaanalysis. *Medicine*. 2020;99:34(e21826)

NSCLC: Auch Patienten ohne PD-L1-Expression profitieren von Immuncheckpointinhibitor

Bei Patienten mit nichtkleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC), deren Tumoren kein PD-L1 exprimieren, ist eine Chemotherapie in Kombination mit dem Immuncheckpointinhibitor Pembrolizumab effektiver als die Chemotherapie allein.

Unter der Chemotherapie (CTX) in Kombination mit Pembrolizumab lebten Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasiertem PD-L1-negativem NSCLC ohne PD-L1-Expression im Median 19,0 Monate im Vergleich zu 11,4 Monaten unter der alleinigen CTX. Damit verbesserte die Kombinationstherapie das Gesamtüberleben (OS) um 37 % (Hazard Ratio [HR] 0,63). Nach 2 Jahren waren noch 41,0 versus 25,4 % der Patienten am Leben. Progressionsfrei blieben die Patienten im Median 6,9 versus 5,8

Monate (HR 0,68). Die objektive Ansprechrate betrug 50,0 versus 29,8 %.

Die Ergebnisse der gemeinsamen Auswertung der 3 randomisierten kontrollierten Studien KEYNOTE-021 (Nichtplatteneithelkarzinome), KEYNOTE-189 (Nichtplattenepithelkarzinome) und KEYNOTE-407 (Platteneithelkarzinome) ergaben, dass 444 der 1.328 Patienten (33,4 %) PD-L1-negative Tumoren hatten. Sie hatten entweder eine CTX (Pemetrexed und Platin bei Nichtplatteneithelkarzinomen, Carboplatin plus Paclitaxel/Nab-Paclitaxel bei Platteneithelkarzinomen) plus Pembrolizumab oder eine CTX allein erhalten. Die mediane Beobachtungsdauer betrug 28,0 Monate.

Unerwünschte Ereignisse traten bei 99,2 % der Patienten unter der Kombination auf, sowie bei 98,9 % der Patienten, die nur eine CTX erhielten, wobei unerwünschte Ereignisse Grad ≥ 3 bei 71,4

bzw. 72,0 % der Patienten auftraten. Immunvermittelte Nebenwirkungen traten bei 29,0 bzw. 12,4 % der Patienten auf.

Fazit: Diese Auswertung zeigte, dass Pembrolizumab in Kombination mit CTX bei Patienten mit PD-L1-negativem fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC zu klinisch relevanten Verbesserungen des OS, des progressionsfreien Überlebens und des Ansprechens bei akzeptabler Sicherheit führt. Somit ist diese Kombination als Standarderstlinientherapie für Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC anzusehen, unabhängig von der PD-L1-Expression. *Judith Neumaier*

Borghaei H et al. Pembrolizumab Plus Chemotherapy Versus Chemotherapy Alone in Patients With Advanced Non-Small Cell Lung Cancer Without Tumor PD-L1 Expression: A Pooled Analysis of 3 Randomized Controlled Trials. *Cancer*. 2020;126(22):4867-77