

Metastasiertes Lungenkarzinom

Prognoseplus in Erstlinie durch PD1-Hemmer beim nichtplatteneithelialen NSCLC

Hintergrund u. Fragestellung: Die Kombination Cisplatin/Pemetrexed gilt beim nichtplatteneithelialen nichtkleinzelligen Lungenkarzinom (nsqNSCLC) als eine der wirksamsten palliativen Erstlinientherapien. Bereits 2008 wurden damit ein progressionsfreies Überleben (PFS) von 5,3 Monaten und ein Gesamtüberleben (OS) von 11,8 Monaten beim nsqNSCLC erzielt [1]. Die Fortsetzung mit einer Pemetrexed-Erhaltungstherapie bessert das OS auf 13,9 Monate [2]. In der aktuellen Studie wurde geprüft, ob der PD-1-Inhibitor Pembrolizumab zusätzlich die Wirksamkeit noch weiter steigert.

Patienten und Methoden: Keynote 189 ist eine doppelblinde, kontrollierte Phase-3-Studie. 616 Patienten mit metastasiertem

nsqNSCLC (ECOG 0 bis 1, keine aktivierende Mutation am EGFR oder ALK-Translokation) wurden 2:1 randomisiert zu 4 Zyklen alle 3 Wochen mit Platin-Pemetrexed-Pembrolizumab (PPemPem) oder Platin-Pemetrexed-Placebo (PPemPla) gefolgt von

Pembrolizumab oder Placebo zur Erhaltung (bis zu 35 Zyklen). Pemetrexed wurde ebenfalls erhaltend gegeben. Crossover war bei Progress erlaubt. OS und PFS waren primäre Endpunkte.

Ergebnisse: Die Ergebnisse nach medianem Follow-up von 10,5 Monaten: Das 1-Jahres-Überleben unterschied sich zwischen den Gruppen PPemPem vs. PPemPla mit 69,2 % vs. 49,4 %. Das OS war in der Interventionsgruppe noch nicht erreicht und betrug in der Kontrollgruppe 11,3 Monate (HR: 0,49, $p < 0,001$). Das PFS unterschied sich zwischen diesen Gruppen mit 8,8 vs. 4,9 Monate (HR: 0,52, $p < 0,001$). Diese Unterschiede wurden für alle PD-L1-Subgruppen gesehen. Die Häufigkeit von Toxizität \geq Grad 3 unterschied sich zwischen den Gruppen nicht. Knapp drei Viertel der Patienten bekamen Carboplatin. Alle 4 geplanten Zyklen der Platindoublette erhielten 82,5% im Kombinations- und 74,3 % im Kontrollarm. Ein Crossover erhielten 32,5 % der Patienten des Kontrollarmes. Zusätzlich wurden 8,7 % der Patienten dieses Armes außerhalb der Studie mit einer Immuntherapie behandelt.

Schlussfolgerung: Die Hinzunahme von Pembrolizumab zu einer Erstlinientherapie aus Platin und Pemetrexed verbessert beim nicht vorbehandelten nsqNSCLC sowohl PFS als auch OS.

Originalie

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

– **Kommentar** von Prof. Dr. med. Stefan Hammerschmidt

Ob Mono oder Kombi bei PD-L1 > 50 % besser ist, bleibt vorerst offen

Die Immuntherapie mit Checkpointinhibitoren hatte sich palliativ bei Lungenkarzinom zunächst in der Zweitlinie etabliert. Der erste Schritt in die Erstlinie gelang in der Keynote-024-Studie mit Pembrolizumab-Monotherapie für Stadium-IV-NSCLC mit hoher Expression des Biomarkers PD-L1 (mehr als 50 %) [3]. Hier gilt die Pembrolizumab-Monotherapie seither als empfohlen. Die Kohorte G der Phase-2-Studie Keynote 021, die erstmals beim ESMO 2016 präsentiert wurde, lieferte bereits Anhaltspunkte, dass Pembrolizumab zu Carboplatin und Pemetrexed beim nsqNSCLC effektiv ist (Verbesserung des PFS von 8,9 auf 13,0 Monate) [4]. Die aktuelle Keynote 189 zeigt nun in Phase 3, dass die Kombination von Pembrolizumab zu Platin und Pemetrexed – über alle PD-L1-Expressionsgrade hinweg – PFS und OS deutlich bessert. Bei der Analyse der Keynote 021 fiel das sehr gute Abschneiden der Kontrollgruppe auf. Bei Keynote 189 muss eher festgestellt werden, dass die Kontrollgruppe etwas hinter den für diese Substanz bekannten Daten zurückbleibt. Dies könnte am überwiegenden Einsatz von Carbo- statt Cisplatin oder am niedrigen Patientenanteil mit Folgetherapie (CPemPem vs. CPemPla: 30,5 % vs. 46,6 %) liegen. Unabhängig davon wird diese Studie – zusammen mit weiteren, die die Kombination von Immuntherapie und Platindoublette in der Erstlinie prüfen – die Behandlung

bei nsqNSCLC verändern. In Keynote 189 waren Patienten mit PD-L1-Expression von <1 % bis > 50 % . Für Patienten mit nsqNSCLC und einer PD-L1-Expression >50 % liegen nun gute Daten für Pembrolizumab allein ebenso wie für seine Kombination mit Platin und Pemetrexed vor. Die Frage, was für diese Patienten die beste Wahl ist, bleibt vorerst unbeantwortet.

Literatur:

1. Scagliotti GV, Parikh P, von Pawel J et al. *J Clin Oncol.* 2008;26(21):3543–51
2. Paz-Ares L, de Marinis F, Dediu M et al. *Lancet Oncol.* 2012;13(3):247–55
3. Reck M, Rodríguez-Abreu D et al. *N Engl J Med.* 2016;375(19):1823–33
4. Langer CJ, Gadgeel SM, Borghaei H et al. *Lancet Oncol.* 2016;17(11):1497–508



Prof. Dr. med. Stefan Hammerschmidt

Klinik für Innere Medizin IV
Flemmingstraße 2
09116 Chemnitz
s.hammerschmidt@skc.de