

Metastasiertes nichtplatteneitheliales NSCLC

Prognoseplus durch PD-1-Hemmer

Hintergrund und Fragestellung: Die Kombination Cisplatin/Pemetrexed gilt beim nichtplatteneitheliales 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 („programmed cell death protein 1“)-Inhibitor Pembrolizumab zusätzlich die Wirksamkeit noch weiter steigert.

Patienten und Methoden: Keynote-189 ist eine doppelblinde, kontrollierte Phase-III-Studie. 616 Patienten mit metastasiertem nsqNSCLC (ECOG-Performancestatus 0–1; keine aktivierende

EGFR-Mutation oder ALK-Translokation) wurden 2:1 randomisiert zu vier Zyklen (q3w) mit Platin/Pemetrexed/Pembrolizumab (PPemPem) oder Platin/Pemetrexed/Placebo (PPemPla) gefolgt von Pembrolizumab oder Placebo zur Erhaltung (bis zu 35 Zyk-

len). 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: Die 1-Jahres-Überlebensrate unterschied sich zwischen den Gruppen PPemPem versus PPemPla mit 69,2 versus 49,4%. Das mediane OS war in der Interventionsgruppe noch nicht erreicht und betrug in der Kontrollgruppe 11,3 Monate (Hazard Ratio [HR] 0,49; $p < 0,001$). Das mediane PFS unterschied sich zwischen diesen Gruppen mit 8,8 versus 4,9 Monaten (HR 0,52; $p < 0,001$). Diese Unterschiede wurden für alle PD-L1-Subgruppen gesehen. Die Häufigkeit von Toxizitäten vom Grad ≥ 3 unterschied sich zwischen den Gruppen nicht.

Knapp drei Viertel der Patienten wurden mit Carboplatin behandelt. Alle vier geplanten Zyklen der Platindoublette wurde 82,5% der Patienten im Kombinations- und 74,3% im Kontrollarm verabreicht. Vom Kontroll- in den Pembrolizumab-Arm wechselten 32,5% der Patienten (Crossover). Zusätzlich wurden 8,7% der Patienten des Kontrollarms 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.

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



– Kommentar von **Stefan Hammerschmidt, Chemnitz**

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

Die Immuntherapie mit Checkpointinhibitoren hatte sich palliativ beim Lungenkarzinom zunächst in der Zweitlinie etabliert. Der erste Schritt in die Erstlinie gelang in der Keynote-024-Studie mit einer Pembrolizumab-Monotherapie für Stadium-IV-NSCLC mit hoher Expression des Biomarkers PD-L1 (mehr als 50% der Tumorzellen) [3]. Hier gilt die Pembrolizumab-Monotherapie seither als empfohlen. Die Kohorte G der Phase-II-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 III, 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 et al. *J Clin Oncol.* 2008;26(21):3543-51
2. Paz-Ares L et al. *Lancet Oncol.* 2012;13(3):247-55
3. Reck M et al. *N Engl J Med.* 2016;375(19):1823-33
4. Langer CJ et al. *Lancet Oncol.* 2016;17(11):1497-508



Prof. Dr. Stefan Hammerschmidt

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