

KEYNOTE-024

Pembrolizumab – in der Erstlinie wirksamer als Standardtherapie*

Pembrolizumab, ein hochselektiver humanisierter monoklonaler Antikörper gegen PD-1 (programmed death 1) verhindert die Bindung von PD-L1 und PD-L2 an PD-1 auf T-Zellen (1). Auf diese Weise kann die Umgehung der Immunabwehr durch den Tumor aufgehoben werden. Die Tumorzellen werden vom Immunsystem erkannt und zerstört (1). Mehr als 80% der NSCLC-Patienten weisen keine genetischen Aberrationen auf (EGFR-Mutation, ALK-Translokation) und können nicht mit einer zielgerichteten Therapie behandelt werden. In fortgeschrittenem Stadium blieb nur die Therapieoption Chemotherapie (2). Circa ein Drittel der NSCLC-Patienten (30.2%) exprimiert in hohem Mass PD-L1 auf der Tumorzelloberfläche (Tumor Proportion Score, TPS, $\geq 50\%$) (3). Und bei diesen Patienten zeigte die KEYNOTE-024-Studie Superiorität der Erstlinientherapie von Pembrolizumab über die Standard-Chemotherapie (3).

KEYNOTE-024 (3), eine offene Phase-III-Studie, war konzipiert zum Nachweis der Überlegenheit von Pembrolizumab über Chemotherapie (CT). Die Studienpopulation umfasste Patienten mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) im Stadium IV ohne vorangegangene systemische Therapie der metastasierten Erkrankung und mit PD-L1-Expression auf mindestens 50% der Tumorzellen. 305 Patienten wurden ausgewogen (in Bezug auf demographische und krankheitsbezogene Charakteristika) 1:1 auf einen Pembrolizumab-Arm (200mg i.v. alle 3 Wochen bis zur Krankheitsprogression bzw. zum Auftreten unzumutbarer Toxizitäten) und einen CT-Arm (Arztwahl einer der fünf Platin-basierten Therapieoptionen: Carboplatin plus Pemetrexed, Cisplatin plus Pemetrexed, Carboplatin plus Gemcitabin, Cisplatin plus Gemcitabin oder Carboplatin plus Paclitaxel, 4–6 Zyklen) randomisiert. Bei Krankheitsprogression bestand die Möglichkeit, in die Pembrolizumab-Gruppe

zu wechseln. Von der Studie ausgeschlossen waren Patienten mit aktivierender genetischer Aberration (EGFR-Mutation oder ALK-Translokation), unbehandelten Hirnmetastasen, systemischer Glucocorticoid- oder immunsupprimierender Therapie oder aktiver Autoimmunerkrankung, Pneumonie oder aktiver interstitieller Lungenerkrankung, die mit Glucocorticoiden therapiert wurden (3).

Signifikante Lebensverlängerung

Primärer Studienendpunkt war PFS (progressionsfreies Überleben), das durch eine unabhängige zentrale verblindete Kommission beurteilt wurde. Zum Zeitpunkt der zweiten Interimsanalyse (189 Progressionsereignisse oder Tod) lag das PFS im Pembrolizumab-Arm bei median 10.3 Monaten (95% CI, 6.7-NR) und im CT-Arm bei 6.0 Monaten (95% CI, 4.2–6.2) (3). Dieser signifikante Therapiebenefit (HR 0.50; 95% CI, 0.37–0.68; $p < 0.001$) zeigte sich auch in 48% progressionsfreien Patienten

im Pembrolizumab-Arm 12 Monate nach Therapiebeginn und 15% im CT-Arm (Abb. 1) (1). Der PFS-Vorteil konnte in allen Subgruppen beobachtet werden und scheint unabhängig von demographischen oder krankheitsspezifischen Charakteristika zu sein (3). Sekundäre Studienendpunkte waren OS (Gesamtüberleben), ORR (objektive Ansprechrate) und Sicherheit. Zum Zeitpunkt der zweiten Interimsanalyse waren 108 Patienten verstorben. Die Anzahl der 12 Monate nach Therapiebeginn noch lebenden Patienten wurde auf 70% im Pembrolizumab-Arm und auf 54% im CT-Arm bestimmt (1). Das OS war unter Pembrolizumab signifikant länger als unter CT (HR=0.60; 95% CI, 0.41-0.89; $p=0.005$) (Abb.2) (3). Aufgrund der Daten der zweiten Interimsanalyse empfahl die unabhängige Monitoringkommission, die Studie zu stoppen und den im CT-Arm verbliebenen Patienten den «Crossover» anzubieten. Erwähnenswert sind diese Daten auch in Zu-

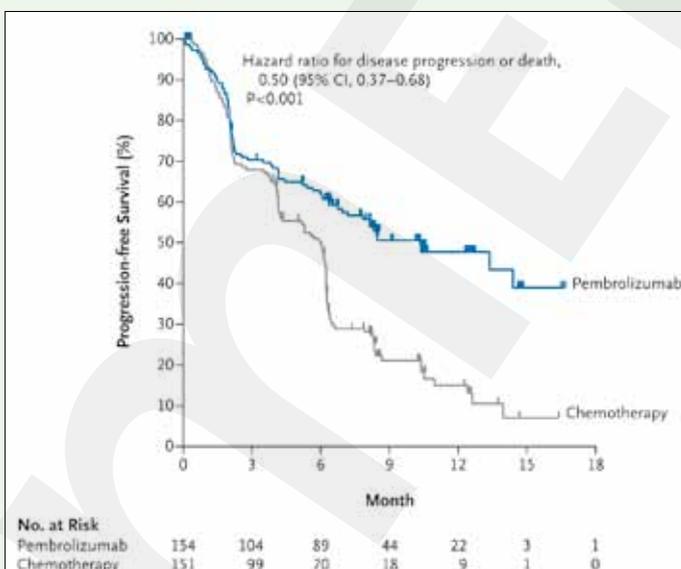


Abb. 1: Progressionsfreies Überleben der Intention-To-Treat Population

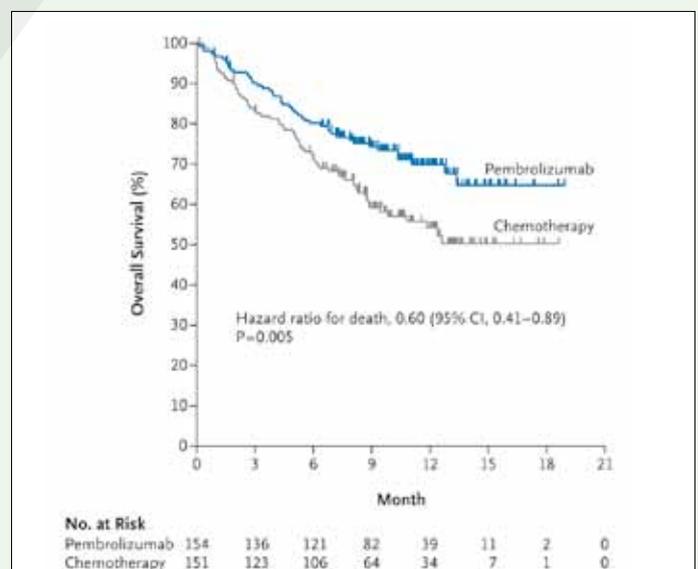


Abb. 2: Gesamtüberleben der Intention-To-Treat Population

sammenhang mit Plattenepithelkarzinom, da diesen Patienten sehr begrenzte Therapieoptionen zur Verfügung stehen (3). Insgesamt lebten mit Pembrolizumab therapierte Patienten signifikant länger und dies trotz der zahlreichen «Crossovers» von unter CT progressiven Patienten (3).

Die objektive ORR, beurteilt nach den RECIST-Kriterien, betrug 44.8% (95% CI, 36.8–53.0) in der Pembrolizumab- und 27.8% (95% CI, 20.8–35.7) in der CT-Gruppe. Median dauerte es für beide Gruppen 2.2 Monate bis zur Therapieantwort und diese hielt im CT-Arm 6.3 Monate (2.1+ bis 12.6+ Monate) und im Pembrolizumab-Arm über den Zeitpunkt des «Cutoffs» hinaus an (NR, 1.9+ bis 14.5+ Monate) (3).

Zum Zeitpunkt des «Cutoffs» hatten 43.7% der Patienten der CT-Gruppe in den Pembrolizumab-Arm gewechselt und von diesen erhielten zu diesem Zeitpunkt noch 57.6% Pembrolizumab (3).

Allgemein bessere Verträglichkeit und Sicherheit

Das Sicherheitsprofil beider Studienarme entsprach dem vorangegangener Studien ohne neuer Sicherheitshinweise. Therapie-assoziierte unerwünschte Ereignisse traten im Pembrolizumab-Arm bei 73.4% und im CT-Arm bei 90.0% der Patienten auf – mit einer doppelt so hohen Rate an schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (Grad 3–5) im CT-Arm (53.3% vs. 26.6%). Im Pembrolizumab-Arm führten unerwünschte Ereignisse in einem Fall zum Tod und in drei Fällen in der CT-Gruppe. Zum Therapieabbruch infolge Pembrolizumab-vermittelter unerwünschten Ereignisse kam es bei 7.1% der Patienten, im CT-Arm bei 10.7%. Die häufigsten Pembrolizumab-vermittelten unerwünschten Ereignisse waren Diarrhoe (14.3%), Fatigue (10.4%) und Fieber (10.4%) und hiervon waren Grad 3–5 Ereignisse zu 3.9% Diarrhoe, 3,9% schwere Hautreaktionen und 2.6% Pneumonitis. In der CT-Gruppe traten am häufigsten Anämien (44%), Nausea (43.3%) und Fatigue (28.7%) auf, wobei Grad 3–5 Ereignisse Anämien (19.3%), Neutropenien (13.3%), reduzierte Thrombozytenzahl (6.0%), Thrombozytopenien (5.3%),

reduzierte Anzahl an neutrophilen Granulozyten (4.0%), Fatigue (3.3%) und verminderter Appetit (2.7%) beobachtet wurden (3).

Übereinstimmend mit den unterschiedlichen Wirkmechanismen traten immunvermittelte unerwünschte Ereignisse häufiger unter Pembrolizumab als unter CT auf (29.2% vs. 4.7%). Im Pembrolizumab-Arm zeigten 10% der Patienten Grad 3–4 immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (schwere Hautreaktionen zu 3.9%, Pneumonitis zu 2.6% und Colitis zu 1.3%). Grad 5 unerwünschte immun-vermittelte Ereignisse kamen nicht vor (3). Insgesamt erschien das Sicherheitsprofil von Pembrolizumab vorteilhafter zu sein als das der CT (4).

Verlängertes Follow-up

Das Follow-up der KEYNOTE-024-Studie wurde über die Progression der Erkrankung (PD) hinaus – mit Ermittlung von PFS2 (Zeitpunkt von Randomisierung bis zur erneuten PD oder Tod nach Zweitlinientherapie) und OS – ermittelt. Hierbei erhielten 48 (31.2%) der Patienten im Pembrolizumab-Arm und 97 (64.2%) der Patienten im CT-Arm nach PD eine Zweitlinientherapie (5). Trotz erhöhter Crossover Rate bestätigt das zusätzliche Follow-Up von 8 Monaten den OS-Vorteil von Pembrolizumab gegenüber CT (HR=0.63; 95% CI, 0.46–0.88, nominal p=0.003; mit 70.3% Überlebenden im Pembrolizumab- und 54.8% im CT-Arm nach 12 Monaten) (5). Aufgrund des signifikant besseren PFS in der Erstlinie, erhielten weniger Patienten im Pembrolizumab-Arm eine Zweitlinientherapie als im CT-Arm. PFS2 war signifikant verbessert im Pembrolizumab-Arm (HR=0.48, 95%CI, 0.34–0.66; nominal p<0.001) mit einem medianen PFS2 im CT-Arm von 8.6 Monaten (95% CI, 7.4–14.4). Das mediane PFS2 war im Pembrolizumab-Arm noch nicht erreicht. Die 12 Monate PFS2 Rate betrug 67.2% (95% CI, 59.0–74.1) im Pembrolizumab- und 44.4% (95% CI, 36.1–52.3) im CT-Arm (5). Der Einsatz von Pembrolizumab sollte daher frühzeitig in der ersten Linie erfolgen, um den grösstmöglichen Benefit (längeres PFS und OS) für die Patienten zu erzielen (5).

* Erstlinientherapie von Patienten mit NSCLC und TPS >50%

Literatur:

1. Fachinformation zu Keytruda® Stand April 2017. www.swissmedicinfo.ch
2. Shea M et al. Management of advanced non-small cell lung cancers with known mutations or rearrangements: latest evidence and treatment approaches. *Ther Adv Respir Dis* 2016;10:113-29
3. Reck M et al. Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2016;375:1823-33
4. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Non-Small Cell Lung Cancer. Version 5.2017, March 16,2017
5. Brahmer et al. Progression after the next line of therapy (PFS2) and updated OS among patients (pts) with advanced NSCLC and PD-L1 tumor proportion score (TPS) ≥50% enrolled in KEYNOTE-024. ASCO 2017, abstract 9000

Therapieempfehlungen des NCCN

Das «National Comprehensive Cancer Network®» (NCCN) hat seine Diagnose- und Therapiealgorithmen zu NSCLC neu überarbeitet bzw. ergänzt. In diesen aktuellen Guidelines von März 2017 (4) wird neu für metastasiertes NSCLC empfohlen, Patienten – unabhängig ihrer Histologie – auf PD-L1-Expression zu testen und bei hoher PD-L1-Expression (TPS ≥ 50%), diese Patienten in der Erstlinie mit Pembrolizumab zu therapieren (Empfehlungskategorie I) (4).

Zusätzlich sind nach histologischer Abklärung Adenokarzinome, grosszellige Karzinome und nicht-kleinzellige nicht anderweitig spezifizierbare Karzinome obligatorisch auf *EGFR* Mutation und *ALK* Translokation zu testen und fakultativ auf *ROS1* Rearrangement. Generell ist ein breites molekulares Testen empfehlenswert, um auch seltene Driver Mutationen zu identifizieren, für die es gezielte Therapieoptionen gibt (4).

Plattenepithelkarzinome sollten wie die oben erwähnten Subtypen behandelt werden mit Ausnahme der molekularen Untersuchung auf *EGFR* Mutation und *ALK* Translokation. Diese sollten nur bei Nie-Rauchern, kleinen Biopsieproben oder gemischter Histologie vorgenommen werden (4).

Zeigen die Testergebnisse das Vorliegen eines PD-L1 positiven (TPS ≥ 50%) und *EGFR*, *ALK* und *ROS1* negativen Tumors, so sollte Pembrolizumab bei allen histologischen Subtypen in der Erstlinie bis zur Progression oder bis zum Auftreten unzumutbarer Toxizitätserscheinungen eingesetzt werden (Empfehlungskategorie I) (4).

Situation in der Schweiz

Seit April 2017 ist Keytruda® zur Erstlinienbehandlung des metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms bei Erwachsenen, deren Tumore PD-L1 mit einem TPS ≥50% exprimieren und keine genomischen Tumorablerrationen vom *EGFR* oder *ALK* Typ haben, zugelassen (1).

IMPRESSUM

Berichterstattung und Redaktion:

Dr. Heidrun Ding (Medical Writer)
Diese Publikation und deren Inhalt konnte durch die finanzielle Unterstützung von
MSD Merck Sharp & Dohme AG
Werftstrasse 4, 6005 Luzern
realisiert werden.

© Aertzeverlag **medinfo** AG, Erlenbach