

## Bronchialkarzinom (NSCLC)

### Erstlinientherapie beim metastasierten NSCLC im Wandel

**Die Hinzunahme von Immuncheckpoint-Inhibitoren zu einer Erstlinienchemotherapie kann die Überlebenszeit von Patienten mit metastasiertem Nicht-Plattenepithel-NSCLC verlängern (1). Die beim ASCO-Jahreskongress ebenfalls präsentierten Ergebnisse der Phase-III-Studien KEYNOTE-407 und IMpower131 zeigten, dass auch beim Plattenepithel-NSCLC die Kombination von Pembrolizumab (Keytruda®) oder Atezolizumab (Tecentriq®) plus Standardchemotherapie das Überleben signifikant verlängert. Nun wird erwartet, dass diese Therapien zum neuen Erstlinienstandard bei metastasiertem Plattenepithelkarzinom wird.**

25 bis 30% aller NSCLC-Patienten weisen histologisch ein Plattenepithelkarzinom auf. Bei dieser schwierig zu behandelnden Erkrankung gab es in den letzten Jahrzehnten kaum Therapiefortschritte. Eine platinhaltige Chemotherapie-doulette wie Carboplatin/Paclitaxel respektive Carboplatin/nab-Paclitaxel gilt als Erstlinienstandard. Darunter erreichen die Patienten ein medianes progressionsfreies Überleben (PFS) von knapp 6 Monaten und ein medianes Gesamtüberleben (OS) von knapp 11 Monaten. Weniger als 15% der Betroffenen überleben das 1. Jahr nach Diagnosestellung, und das 5-Jahres-Überleben liegt unter 2%. Für diese Patientenpopulation werden daher dringend neue Therapieoptionen benötigt.

#### KEYNOTE-407: 15,9 Monate medianes OS

Luis Paz-Ares aus Barcelona (Spanien) präsentierte die Ergebnisse der zweiten Zwischenanalyse aus KEYNOTE-407, in der Pembrolizumab additiv zur Standardchemotherapie (Carboplatin/Paclitaxel oder Carboplatin/nab-Paclitaxel, 4 Zyklen) bei 559 Patienten mit metastasiertem Plattenepithelkarzinom der Lunge untersucht wurde (2)

- 278 dieser Patienten erhielten Chemotherapie plus Pembrolizumab und
- 281 Patienten Chemotherapie plus Placebo.

Nach einem medianen Follow-up von 7,8 Monaten (Datenschnitt 3. April 2018) war im Pembrolizumab-Arm sowohl das mediane PFS (6,4 vs. 4,8 Monate;  $p < 0,0001$ )

als auch das mediane OS (15,9 vs. 11,3 Monate;  $p = 0,0008$ ) signifikant verlängert. Das Progressionsrisiko war um 44% niedriger (HR: 0,56) und das Mortalitätsrisiko um 36% (HR: 0,64). Der OS-Vorteil fand sich unabhängig vom PD-L1-Expressionslevel (TPS  $< 1\%$ , 1–49%,  $\geq 50\%$ : HR: 0,61; 0,57; 0,64) – PD-L1-negative Patienten profitierten also gleichermassen von Pembrolizumab. Hingegen war beim PFS die Wirksamkeit in der Gruppe mit hoher PD-L1-Expression deutlich stärker (HR: 0,37) als bei Patienten mit einer niedrigen (HR: 0,56) respektive mit fehlender PD-L1-Expression (HR: 0,68). Insgesamt lag der Anteil Patienten mit einer hohen PD-L1-Expression mit 26% deutlich höher als in anderen Studien. Weiterhin verbesserte die Hinzunahme von Pembrolizumab die objektive Ansprechrate (57,9 vs. 38,4%;  $p = 0,0004$ ) und die mediane Dauer des Ansprechens (7,7 vs. 4,8 Monate).

Das Sicherheitsprofil der Kombination umfasste die für Pembrolizumab bekannten Nebenwirkungen. Die Rate schwerer Nebenwirkungen ( $\geq$  Grad 3) wurde durch die Zugabe von Pembrolizumab nicht wesentlich erhöht (69,8 vs. 68,2%), schwere immunvermittelte Nebenwirkungen waren aber im Pembrolizumab-Arm wie zu erwarten häufiger (10,8 vs. 3,2%). Gemäss diesen Ergebnissen sollten künftig Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom im Stadium IV in der Erstlinie eine Immunchemotherapie mit Pembrolizumab unabhängig vom PD-L1-Status erhalten, so das Fazit des Studienleiters.

#### IMpower131: 1-Jahres-PFS verdoppelt, OS-Daten «noch unreif»

In der IMpower131-Studie wurde bei 1021 Patienten mit Plattenepithelkarzinom der Lunge

- die Kombination Carboplatin/nab-Paclitaxel plus Atezolizumab ( $n = 338$ )
- mit Carboplatin/nab-Paclitaxel alleine ( $n = 343$ ) verglichen.

In einem dritten Studienarm erfolgt eine Behandlung

- mit Carboplatin/Paclitaxel plus Atezolizumab ( $n = 340$ ).

Die Chemotherapie wurde für 4 bis 6 Zyklen gegeben, dann folgte eine Atezolizumab-Erhaltungstherapie bis zur Progression oder Unverträglichkeit. Alle Patienten waren «Chemotherapie-naiv», jene mit Treibermutationen mussten zumindest mit einer entsprechenden zielgerichteten Therapie vorbehandelt sein. Die PD-L1-Expression war kein Einschlusskriterium. Als koprimäre Endpunkte wurden das PFS und OS in der ITT-Population durch den Untersucher beurteilt. Sekundär wurden PFS und OS in Abhängigkeit von PD-L1-Level, Ansprechraten und -dauer sowie Verträglichkeit ausgewertet.

Robert Jotte aus Denver (USA) präsentierte als Late Breaker die erste Interimsanalyse zum Hauptvergleich zwischen Carboplatin/nab-Paclitaxel mit oder ohne Atezolizumab (3). Keine Daten gibt es bisher für den dritten Arm (Carboplatin/ Paclitaxel plus Atezolizumab), da die Auswertung dieses Armes laut Protokoll davon abhängt, ob das OS im genannten Hauptvergleich eine Signifikanz erreicht.

Die aktuelle Auswertung zeigte bei einem medianen Follow-up von 17,1 Monaten für die Hinzugabe von Atezolizumab zu Carboplatin/nab-Paclitaxel eine signifikante Verlängerung des medianen PFS von 5,6 Monaten auf 7,3 Monate ( $p = 0,0001$ ). Das Progressionsrisiko war damit um 29% reduziert (HR: 0,71). Das 1-Jahres-PFS wurde verdoppelt, von 12,0 auf 24,7%! Alle Subgruppen profitieren von Atezolizumab, inklusive Patienten mit

Tabelle:

**Übersicht zur Wirksamkeit in KEYNOTE-407 und IMpower131 (adaptiert nach [2, 3])**

	ORR (%)	Medianes PFS (Monate)	Medianes OS (Monate)	Follow-up (Monate)	1-Jahres OS (%)	2-Jahres OS (%)	Mediane Ansprechdauer (Monate)
<b>Pembrolizumab + Chemotherapie*</b> Paz-Ares et al.	57,9	6,4	15,9	7,8	n.a.	n.a.	7,7
<b>Atezolizumab + Chemotherapie**</b> Jotte et al.	49,0	7,3	14,0 <sup>†</sup>	17,1	55,6	31,9	7,2

\* Carboplatin/nab-Paclitaxel oder Carboplatin/Paclitaxel; \*\* Carboplatin/nab-Paclitaxel; † noch unreife OS-Daten; n.a. = nicht angegeben

Lebermetastasen. Sogar bei Patienten mit niedriger oder fehlender PD-L1-Expression zeigte Atezolizumab einen PFS-Nutzen, doch bei Patienten mit hoher PD-L1-Expression (15% der Studienpopulation) war die Wirksamkeit deutlich stärker (medianes PFS: 10,1 vs. 5,5 Monate; HR: 0,44). Die objektive Ansprechrate betrug in der ITT-Population 49 versus 41% mit einer medianen Ansprechdauer von 7,2 versus 5,2 Monate. Die vorläufige Auswertung des OS bei noch unreifen Überlebensdaten zeigte bisher nur einen Trend für einen Überlebensvorteil zugunsten von Atezolizumab. Nach 1 Jahr lebten noch 55,6 versus 56,9% der Patienten und nach 2 Jahren noch 31,9 versus 24,1% bei einem medianen OS von 14,0 versus 13,9 Monate (HR: 0,96; p = 0,69).

Schwere Nebenwirkungen vom Grad 3/4 waren im Atezolizumab-Arm etwas häufiger (68 vs. 57%). Diese waren gut therapierbar; unerwartete Nebenwirkungen wurden nicht beobachtet.

**KEYNOTE-042: OS-Vorteil mit Erstlinien-Pembrolizumab bei PD-L1-Level ≥ 1%**

Ausschlaggebend für die Zulassung für die Erstlinie von Pembrolizumab beim NSCLC war die KEYNOTE-024-Studie, die einen signifikanten Überlebensvorteil für die Pembrolizumab-Monotherapie im Vergleich zur platinhaltigen Chemotherapie gezeigt hatte (4). Allerdings beschränkt sich der derzeitige Einsatz gemäss Zulassung auf Patienten mit PD-L1-Expression ≥ 50% ohne Treibermutationen, welche nur etwa ein Drittel aller Patienten im klinischen Alltag ausmachen. Dies könnte sich jetzt mit den Ergebnissen der beim ASCO als weiterer

Late Breaker vorgestellten KEYNOTE-042 ändern (5).

In dieser Phase-III-Studie wurde bei 1274 metastasierten NSCLC-Patienten mit PD-L1-Expression ≥ 1% ohne Treibermutationen die Erstlinientherapie

- mit Pembrolizumab-Monotherapie (n = 637) gegenüber
- Standardchemotherapie (n = 637) verglichen.

Der primäre Endpunkt war das Gesamtüberleben in verschiedenen PD-L1-Expressionsgruppen: mindestens 1% (TPS ≥ 1%), mindestens 20% (TPS ≥ 20%) und mindestens 50% (TPS ≥ 50%). Insgesamt hatten 47% der Patienten eine hohe (≥ 50%), 17% eine mittlere (20–49%) und 36% eine niedrige PD-L1-Expression (TPS 1–19%).

Im Ergebnis war das OS im Pembrolizumab-Arm jeweils signifikant länger als im Chemotherapie-Arm, wobei wie erwartet die Wirksamkeit umso besser war, je höher die PD-L1-Expression war. So betrug das mediane OS 20 Monate versus 12,2 Monate bei TPS ≥ 50% (HR: 0,69) bis 17,7 Monate versus 13 Monate bei TPS ≥ 20% (HR: 0,77) und 16,7 Monate versus 12,1 Monate bei ≥ 1% (HR: 0,81). Eine explorative Analyse der Patienten mit PD-L1-Expression im Bereich von 1 bis 49% zeigte eine Hazard Ratio von 0,92 mit einem medianen OS von 13,4 versus 12,1 Monate. Das mediane PFS war in keiner der PD-L1-Expressions-Gruppen signifikant unterschiedlich, auch die Therapieansprechraten waren es nicht. Die mediane Dauer des Therapieansprechens war allerdings im Pembrolizumab-Arm deutlich länger (20,2 vs. 8,3 Monate).

Zusammenfassend ist KEYNOTE-042 die erste Studie, die im primären Endpunkt OS eine Überlegenheit für Pembrolizu-

ma gegenüber Chemotherapie in der Erstlinientherapie von Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC mit einer PD-L1-Expression ≥ 1% ohne Treibermutationen zeigen konnte.

**IMpower150: Überlebensvorteil unter Viererkombination mit Atezolizumab**

Mit der Phase-III-Studie IMpower150 konnte gezeigt werden, dass Patienten mit einem fortgeschrittenen Nicht-Plattenepithel-NSCLC durch die Hinzunahme von Atezolizumab zur Erstlinientherapie mit Bevacizumab (Avastin®) plus Chemotherapie (Carboplatin/Paclitaxel) einen signifikanten Überlebensvorteil haben (6). In der Studie wurden 1202 Patienten in drei Studienarme randomisiert:

- Jeweils 400 Patienten erhielten Bevacizumab plus Carboplatin/Paclitaxel mit oder ohne Atezolizumab (ABCP bzw. BCP), und
- 402 Patienten wurden mit Atezolizumab plus Carboplatin/Paclitaxel behandelt (ACP).

Der Hauptvergleich zwischen ABCP und BCP zeigte bei einem medianen Follow-up von 20 Monaten für ABCP eine signifikante Verbesserung des PFS (median 8,3 vs. 6,8 Monate; HR: 0,59; p < 0,0001) und des OS (median 19,2 vs. 14,7 Monate; HR: 0,78; p = 0,016). Nach 12, 18 und 24 Monaten lebten noch 67% (vs. 61%), 53% (vs. 41%) und 43% (vs. 34%) der Patienten. Der OS-Vorteil bestand in allen untersuchten Subgruppen inklusive Patienten mit hoher (HR: 0,70), niedriger (HR: 0,80) oder ohne PD-L1-Expression (HR: 0,82), Patienten mit Lebermetastasen (HR: 0,54) und Patienten mit EGFR/ALK-Treiber-Mutationen (HR: 0,76; nach

TKI-Vorbehandlung). Im Vergleich zwischen den Therapiearmen ACP und BCP zeigte sich kein signifikanter Überlebensunterschied, aber ein Trend zugunsten von ACP (19,4 vs. 14,7 Monate; HR: 0,88;  $p = 0,2041$ ). Es gab keine neuen Sicherheitssignale für die Einzelsubstanzen in der Viererkombination. ■

Gerhard Emrich

Referenzen:

1. Gandhi L et al.: Pembrolizumab plus Chemotherapy in Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2018 May 31; 378(22): 2078–2092.
2. Paz-Ares LG et al.: Phase 3 study of carboplatin-paclitaxel/nab-paclitaxel (Chemo) with or without pembrolizumab (Pembro) for patients (Pts) with metastatic squamous (Sq) non-small cell lung cancer (NSCLC). ASCO 2018, Abstr. 105.
3. Jotte RM et al.: IMpower131: Primary PFS and safety analysis of a randomized phase III study of atezolizumab + carboplatin + paclitaxel or nab-paclitaxel vs carboplatin + nab-paclitaxel as 1L therapy in advanced squamous NSCLC. ASCO 2018, Abstr. LBA9000.
4. Reck M et al.: Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2016; 375(19): 1823–1833.
5. Lopes G et al.: Pembrolizumab (pembro) versus platinum-based chemotherapy (chemo) as first-line therapy for advanced/metastatic NSCLC with a PD-L1 tumor proportion score (TPS)  $\geq 1\%$ : Open-label, phase 3 KEYNOTE-042 study. ASCO 2018, Abstr. LBA4.
6. Socinski MA et al.: Overall survival (OS) analysis of IMpower150, a randomized Ph 3 study of atezolizumab (atezo) + chemotherapy (chemo)  $\pm$  bevacizumab (bev) vs chemo + bev in 1L nonsquamous (NSQ) NSCLC. ASCO 2018, Abstr. 9002.