

Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom

Pembrolizumab – neue Therapieoption zur Behandlung des PD-L1-positiven NSCLC

Bei Patienten mit vorbehandeltem PD-L1-positivem NSCLC (Non-Small-Cell Lung Cancer) konnte in der KEYNOTE-010 Studie gezeigt werden, dass Pembrolizumab (Keytruda®) das Gesamtüberleben im Vergleich mit der Chemotherapie signifikant verbessert. Keytruda® ist zugelassen zur Behandlung des PD-L1-positiven, fortgeschrittenen, metastasierten NSCLC nach vorheriger Chemotherapie bzw. einem EGFR- oder ALK-Inhibitor bei entsprechender genetischer Aberration.

Die Immuntherapie bei der Behandlung des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms hat durch den Einsatz von Checkpoint-Inhibitoren grosse Fortschritte gemacht. Bei ungefähr zwei Drittel der Patienten mit einem NSCLC exprimiert der Tumor auf mindestens 1% der Tumorzellen PD-L1 (Programmed cell Death-Ligand 1). Die Interaktion von PD-L1 mit dem PD-1 Rezeptor, der hauptsächlich auf aktivierten T-Zellen exprimiert wird, führt zu einer Hemmung der Immunantwort der T-Zellen, sodass der Tumor der Kontrolle durch das Immunsystem entgeht. Der hochspezifische humanisierte monoklonale IgG4 Antikörper Pembrolizumab (Keytruda®), der gegen PD-1 gerichtet ist, verhindert die Bindung von PD-L1. So gelingt es, die lokale T-Zell Antwort auf den Tumor zu stärken.

Die KEYNOTE-010 Studie (1) vergleicht die Standardtherapie (Chemotherapie mit Docetaxel, 75mg/m²) mit der Therapie mit Pembrolizumab (2mg/kg KG [Körpergewicht] oder 10mg/kg KG*), die alle 3 Wochen verabreicht wurden. Eingeschlossen wurden Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC, bei denen es unter mindestens einer systemischen platinbasierten Chemotherapie bzw. der Anwendung eines EGFR- oder ALK-Inhibitors zu einer Tumorprogression gekommen war. Für

diese Phase II/III-Studie wurden die Patienten aufgrund der PD-L1-Expression auf mindestens 1% der Tumorzellen (definiert als Tumour Proportion Score; TPS ≥1%) ausgewählt. Als primäre Endpunkte der Studie wurden das Gesamtüberleben (Overall Survival; OS) und das progressionsfreie Überleben (Progression Free Survival; PFS) festgelegt in der Gesamtpopulation (ITT-Intent To Treat, TPS PD-L1 ≥1%) sowie in der Gruppe der Patienten mit ≥50% Expression von PD-L1. Sekundäre Endpunkte waren Sicherheit, Ansprechrates (Prozent komplettes oder partielles Ansprechen) und Dauer des Ansprechens (Zeitraum vom Zeitpunkt des ersten Ansprechens bis zu einer Progression oder Tod). Die insgesamt 1033 Patienten, die die Anforderungen der Studie erfüllten, wurden randomisiert 3 Gruppen zugeteilt: 2mg/kg KG Pembrolizumab, 10mg/kg KG* Pembrolizumab bzw. Docetaxel (75mg/m²) mit einem medianen Follow-up von 13.1 Monaten (IQR 8.6-17.7 Monate). Die Patientengruppe mit einem TPS ≥50% war in den drei Gruppen zu etwa gleichen Anteilen vertreten (2mg/kg 40%; 10mg/kg 44%; Docetaxel 44%) und wurde gesondert ausgewertet.

Das mediane OS für die Gesamtpopulation der Studie lag in der Pembrolizumab Gruppe (2mg/

kg KG) bei 10.4 Monaten vs. 8.5 Monate in der Docetaxel Gruppe (HR 0.71; 95% KI 0.58–0.88; p=0.0008). Pembrolizumab verlängerte das PFS in der Gesamtpopulation, wenngleich diesbezüglich keine statistische Signifikanz erreicht wurde (HR: 0.88; 95% CI: 0.74–1.05; p=0.07). Das mediane OS in der Patientengruppe mit einer PD-L1 Expression von ≥50% war mit 14.9 Monaten bei einer Pembrolizumab Therapie (2mg/kg KG) signifikant länger als mit 8.2 Monaten bei einer Docetaxel Therapie (HR 0.54, 95% KI 0.38–0.77; p=0.0002). Auch das mediane PFS war mit 2mg/kg KG Pembrolizumab länger als mit Docetaxel (5.0 vs. 4.1 Monate; HR 0.59; 95% KI 0.44–0.78; p=0.0001).

Die Ansprechrates in der TPS ≥50% Population war mit 30% in der Pembrolizumab Gruppe (2mg/kg KG) mehr als doppelt so hoch wie in der Docetaxel Gruppe (8%). Bei einem Vergleich der TPS ≥50% Patienten mit der Gesamtpopulation (Ansprechrates mit 2mg/kg KG Pembrolizumab 18%) zeigt sich eine Abhängigkeit des Ansprechens vom PD-L1 Status. Pembrolizumab erwies sich auch als überlegen, was die Dauer des Ansprechens (DoR; Duration of Response) betrifft. Lag dieser Wert für Docetaxel bei 8 Monaten (TPS ≥50%) bzw. 6 Monaten (TPS ≥1%), war dieser für Pembrolizumab unabhängig vom TPS innerhalb des Studienzeitraums noch nicht erreicht.

Es traten jene unerwünschten Wirkungen auf, die für die Therapien erwartet wurden, solche höheren Grades (3–5) traten in der Docetaxel Gruppe verstärkt auf (35% vs. 13% für Pembrolizumab 2mg/kg KG). Daher war auch die Beendigung der Therapie wegen unerwünschten Wirkungen in der Docetaxel Gruppe grösser als in der Pembrolizumab Gruppe (10% vs. 4%).

Die vorliegenden Studiendaten zeigen überzeugend, dass Pembrolizumab eine wirksame Therapie für Patienten mit PD-L1-positiven NSCLC darstellt. Mit PD-L1 als Biomarker können jene Patienten identifiziert werden, welche von Pembrolizumab am meisten profitieren.

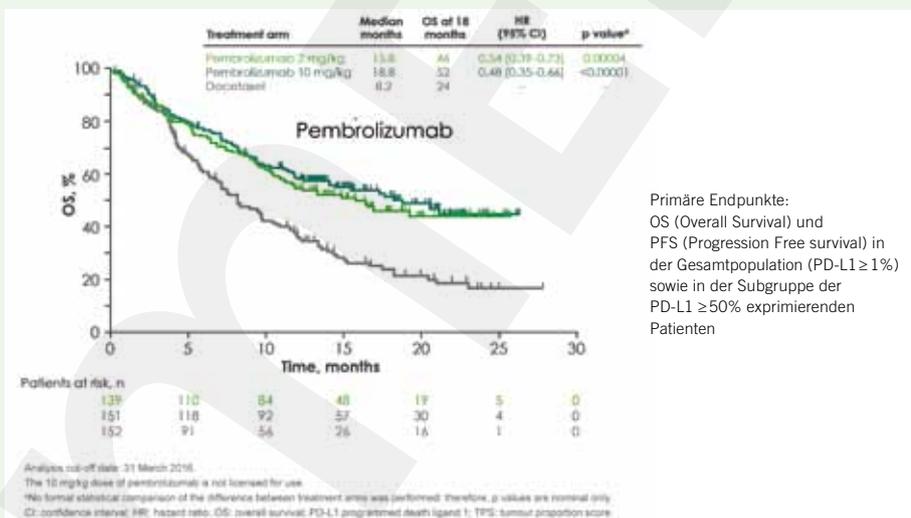


Abb. 1: Kaplan-Meier Abschätzung des Gesamtüberlebens (OS) bei einem PD-L1 TPS ≥50% nach 18 Monaten; adaptiert nach: Herbst RS et al. (2)

*Keytruda® ist in einer Dosierung von 2mg/kg alle drei Wochen zugelassen.

Anhaltender, signifikanter Vorteil im Gesamtüberleben

Um den langfristigen Outcome der KEYNOTE-010 Studie zu beurteilen, wurden Daten zum OS, PFS, ORR (Objective Response Rate) und DoR nach weiteren 6 Monaten der KEYNOTE-010 Studie nochmals beurteilt (2).

Nach dieser Zeit zeigte sich, dass das OS der Pembrolizumab Gruppen jenem der Docetaxel Gruppe überlegen war (siehe Abb.1), dies war unabhängig vom PD-L1 Status und bestätigt nochmals die Ergebnisse der KEYNOTE-010 Studie. Das mediane OS unter Pembrolizumab 2mg/kg KG betrug 15,8 Monate vs. 8,2 Monate im Docetaxel Arm, was einer 46%igen Reduktion des Sterberisikos entspricht (HR: 0,54; 95% CI: 0,39–0,73; p=0,00004; Abb. 1). Auch nach weiteren 6 Monaten der Pembrolizumab Therapie war die DoR noch immer nicht erreicht, was gegenüber Docetaxel (8.1 Monate) ein deutlicher Vorteil ist. Die ORR für Pembrolizumab zeigte sich gegenüber Docetaxel ebenfalls weiterhin überlegen und in der Pembrolizumab Gruppe (2mg/kg KG) konnten 3 zusätzliche Responder verzeichnet werden, in der Docetaxel Gruppe gab es nur einen weiteren Responder.

Steigende Wirksamkeit bei höherer PD-L1-Expression

Schon in der KEYNOTE-001 Studie (Phase I) wurde gezeigt, dass sich die ORR in Abhängigkeit vom Ausmass der Expression des PD-L1 auf den Tumorzellen unterscheidet (3). Die Datenauswertung nach Einteilung der 1033 Patienten aus der KEYNOTE-010 Studie in die 4 Quartile (TPS 1%–24%, 25%–49%, 50%–74% und 75%–100%) hat bestätigt, dass die ORR in der Pembrolizumab Gruppe (gepoolte Daten der 2mg/kg KG und der 10mg/kg KG* Pembrolizumab Gruppe) mit dem PD-L1 Status zunahm und in der 4. Quartile den höchsten Wert erreichte (4). Dieser Effekt konnte in der Docetaxel Gruppe nicht beobachtet werden (siehe Abb. 2). In ähnlicher Weise stieg das OS mit steigendem PD-L1 Expressionsstatus an, wobei die OS bei einem TPS zwischen 75%–100% am längsten und der Unterschied zur Docetaxel Gruppe am grössten war (Pembrolizumab 16.6 Monate vs Docetaxel 8.2 Monate; HR 0.51; 95% KI 0.36–0.73; p=0.00008) (4). Das OS war mit einer Pembrolizumab Therapie in allen 4 Quartilen länger als bei einer Docetaxel Therapie. Auch das PFS ist in der Pembrolizumab Gruppe mit einem TPS von 75%–100% am längsten (Pembrolizumab 6.2 Monate vs. Docetaxel 4 Monate; HR 0.52; 95% KI 0.38–0.69; p<0.00001).

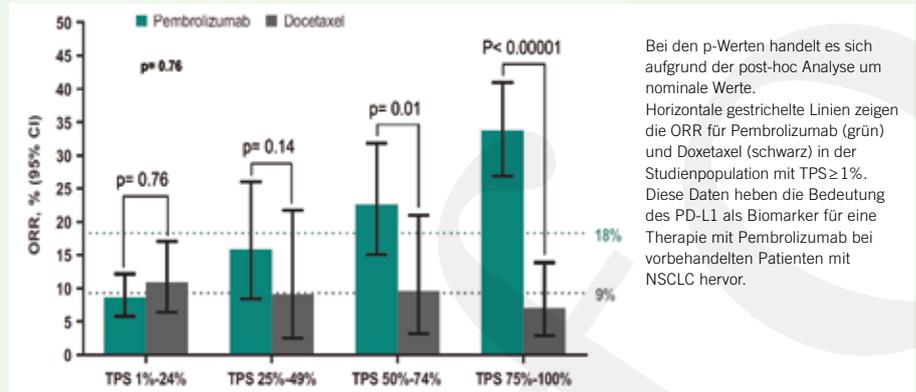


Abb. 2: ORR in Abhängigkeit vom PD-L1 Expressionsstatus auf den Tumorzellen (TPS); adaptiert nach: Baas P et al. (4)

Bei den p-Werten handelt es sich aufgrund der post-hoc Analyse um nominale Werte. Horizontale gestrichelte Linien zeigen die ORR für Pembrolizumab (grün) und Docetaxel (schwarz) in der Studienpopulation mit TPS ≥ 1%. Diese Daten heben die Bedeutung des PD-L1 als Biomarker für eine Therapie mit Pembrolizumab bei vorbehandelten Patienten mit NSCLC hervor.

Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität

Zur Einschätzung der gesundheitsrelevanten Lebensqualität wurden die Patienten nach dem 1., 2., 3. und 5. Zyklus, dann nach jedem 4. Zyklus bis zum Ende der Therapie und zur 30-Tage Sicherheitsbeurteilung gebeten, Lebensqualitätsrelevante Fragebögen (EuroQoL-5D-3L (5), 6), EORTC QLQ-C30 (7) und EORTC QLQ-LC13 (8)) zu beantworten (9).

Bei Patienten, die Pembrolizumab erhielten, kam es im Vergleich mit den Ausgangswerten zu einer Verbesserung verschiedener Symptome der Erkrankung wie Haarausfall, Schmerzen im Brustkorb, Husten, Bluthusten und Schmerzen in anderen Bereichen. Bei Patienten, die Docetaxel erhielten, kam es hingegen zu einer Verschlechterung zahlreicher Symptome. Eine signifikante Verbesserung mehrerer Symptome (wie Bluthusten, Alopezie, periphere Neuropathie, Entzündungen im Mund und Dyspnoe) zeigte sich bei der Pembrolizumab Gruppe bei einem Vergleich mit der Docetaxel Gruppe.

Innerhalb von 12 Wochen Therapie mit Pembrolizumab im TPS ≥ 50% Kollektiv konnte eine signifikante Verbesserung des allgemeinen Gesundheitszustandes und der Lebensqualität (Bewertung mithilfe des EORTC QLQ-C30) in der Pembrolizumab Gruppe im Vergleich mit der Docetaxel Gruppe beobachtet werden. Numerisch war dieser Unterschied auch über das Patientenkollektiv mit einem TPS ≥ 1% zu erkennen.

Die Erhebung mit dem EORTC QLQ-LC13 ergab, dass die Zeit bis zu einer Verschlechterung relevanter Symptome bei Lungenkrebs (Husten, Dyspnoe, Schmerzen im Brustkorb) bei einer Therapie mit Pembrolizumab länger ist als unter Docetaxel. Die Analyse von Patienteneinschätzungen (Patient Reported Outcomes) bestätigen die genannten Ergebnisse, dass die gesundheitsbezogene Lebensqualität und die Symptome unter einer Therapie

mit Pembrolizumab unverändert waren oder sich deutlicher verbesserten, als dies mit einer Docetaxel Therapie der Fall war.

Insgesamt unterstreichen diese Daten den Stellenwert von Pembrolizumab als Therapiestandard bei Zweitlinien Patienten mit PD-L1 positiven NSCLC und dieser wurde dementsprechend in die ESMO Guidelines aufgenommen (10).

Literatur:

- Herbst RS et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2016;387:1540-50
- Herbst RS et al. Pembrolizumab versus Docetaxel for Previously Treated, PD-L1-Expressing NSCLC: Updated Outcomes of KEYNOTE-010. Abstract LBA48, präsentiert am 9. Oktober 2016 am ESMO Kongress, Kopenhagen
- Garon EB et al. Pembrolizumab for the treatment of non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2;372:2018-28
- Baas P et al. Relationship between level of PD-L1 expression and outcomes in the KEYNOTE-010 study of pembrolizumab vs docetaxel for previously treated, PD-L1-Positive NSCLC. *J Clin Oncol* 34, 2016 (suppl; abstr 9015)
- The EuroQoL Group. EuroQoL—a new facility for the measurement of health-related quality of life. *Health Policy*. 1990;16:199-208
- Brooks R. EuroQol: the current state of play. *Health Policy*. 1996;37:53-72
- Bergman B et al. The EORTC QLQ-LC13: A modular supplement to the EORTC Core Quality of Life Questionnaire (QLQ-C30) for use in lung cancer clinical trials—EORTC Study Group on Quality of Life. *Eur J Cancer*. 1994;30A:635-642
- Aaronson NK et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *J Natl Cancer Inst*. 1993;85:365-376
- Barlesi F et al. Assessment of health-related quality of life (HR-QoL) in KEYNOTE-010: A phase 2/3 study of pembrolizumab vs docetaxel in patients with previously treated advanced NSCLC. Abstract LBA48, präsentiert am 9. Oktober 2016 am ESMO Kongress, Kopenhagen.
- Novello S et al. Metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2016;27: v1-v27
- Keytruda® (Pembrolizumab) Fachinformation, www.swissmedic-info.ch oder www.swissmedic.ch, Stand der Information: September 2016

*Keytruda® ist in einer Dosierung von 2mg/kg alle drei Wochen zugelassen

IMPRESSUM

Berichterstattung und Redaktion: Dr. Ines Böhm

Dieser Bericht und dessen Inhalt konnte durch die finanzielle Unterstützung von **MSD Merck Sharp & Dohme AG, Luzern** realisiert werden. Die Inhalte wurden in Abstimmung mit der Firma erstellt.

© Aertzverlag **medinfo** AG, Erlenbach