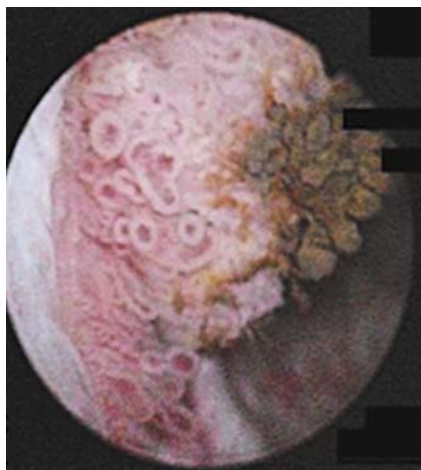


## Urothelkarzinom: Zweitlinientherapie mit Pembrolizumab verlängert Überlebenszeit

Bellmunt J et al. Pembrolizumab as Second-Line Therapy for Advanced Urothelial Carcinoma. *N Engl J Med* 2017; 376: 1015 – 1026

Im metastasierten Stadium des Urothelkarzinoms ist die platinbasierte kombinierte Chemotherapie der Standard für die Erstlinientherapie. Für das weitere Vorgehen bei Progredienz gibt es keinen international anerkannten Standard. Die internationale Autorengruppe untersuchte die Eignung von Pembrolizumab als Zweitlinientherapie bei progredientem oder rezidivierendem metastasiertem Urothelkarzinom im Vergleich zu konventioneller Chemotherapie.

Pembrolizumab ist ein hochselektiver humanisierter monoklonaler PD-1-Inhibitor. Zwischen November 2014 und November 2015 wurden in die internationale KEYNOTE-045 Open-Label-Phase 3-Studie 542 Patienten mit fortgeschrittenem Urothelkarzinom aus verschiedenen internationalen Zentren aufgenommen, bei denen nach einer platinbasierten Chemotherapie eine Progression oder



► Urothelkarzinom der Blase: Makroskopischer Befund bei der Blasenpiegelung (Quelle: Weskott H, Stock K. Urothelkarzinom. In: Stiegler H, Kubale R, Weskott H, Hrsg. Farbkodierte Duplexsonografie. 2. Aufl. Stuttgart: Thieme; 2015

ein Rezidiv aufgetreten war. Die Patienten wurden randomisiert für eine Therapie mit Pembrolizumab in einer Dosis von 200 mg alle 3 Wochen (n=266) oder für eine konventionelle Chemotherapie (n=255) bei der die Wahl der eingesetzten Wirkstoffe den behandelnden Ärzten überlassen wurde (Paclitaxel, Docetaxel oder Vinfluin). Darüber hinaus wurde in beiden Gruppen die PD-L1-Expression auf Tumor- und infiltrierenden Immunzellen bestimmt. Es fanden sich insgesamt 164 Patienten mit einem positiven kombinierten PD-L1-Score, bei denen der Anteil der PD-L1-Expression in Tumor und infiltrierenden Immunzellen im Verhältnis zur Gesamtzahl der Tumorzellen  $\geq 10\%$  betrug (n=74 in der Pembrolizumab- und n=90 in der Chemotherapie-Gruppe). Die Effizienz untersuchten die Autoren in der Intention-to-treat Population, die alle für eine Behandlung mit Pembrolizumab randomisierten Patienten umfasste, die Sicherheit in der As-treated-Population zu der alle Patienten gehörten, die mindestens eine Dosis Pembrolizumab erhalten hatten.

Das mediane Gesamtüberleben betrug in der gesamten Pembrolizumab-Gruppe 10,3 Monate (95% KI 8,0–11,8), in der Chemotherapie-Gruppe waren es nur 7,4 Monate (95% KI 6,1–8,3), die Hazard Ratio (HR) für Tod betrug 0,73 (95% KI 0,59–0,91). Bei den Patienten mit einem positiven kombinierten PD-L1-Score  $\geq 10\%$  betrug das mediane Gesamtüberleben in der Pembrolizumab-Gruppe 8 Monate (95% KI 5,0–12,3) gegenüber 5,2 Monaten (95% KI 4,0–7,4) in der Chemotherapie-Gruppe (HR 0,57; 95% KI 0,37–0,88). Die Dauer des progressionsfreien Überlebens unterschied sich zwischen der Gesamtpopulation der Pembrolizumab- und Chemotherapie-Gruppe nicht signifikant (HR für Tod oder Progression 0,98; 95% KI 0,81–1,19) und auch nicht zwischen den Patienten mit einem positiven kombinierten PD-L1-Score  $\geq 10\%$  (HR 0,89; 95% KI 0,61–1,28). In der Pembrolizumab-Gruppe traten mit 60,9% bei deutlich weniger Patienten unerwünschte behandlungsbezogene Ereignisse auf als bei 90,2% der mit Chemotherapie behandelten Patienten. Auch behandlungsbezogene Komplikationen mit einem

Schweregrad 3,4 oder 5 waren mit 15% bei den Patienten der Pembrolizumab-Gruppe deutlich seltener als mit 49,4% bei den Patienten der Chemotherapie-Gruppe.

### FAZIT

Die Gesamtüberlebenszeit war in der Pembrolizumab-Gruppe, fassen die Autoren zusammen, ungefähr 3 Monate und damit signifikant länger als in der Chemotherapie-Gruppe. Auch wurde die Therapie besser vertragen mit geringeren behandlungsbezogenen unerwünschten Ereignissen und weniger schweren Komplikationen. Der Status der PD-L1-Expression hatte für die Ergebnisse keine Relevanz.

Dr. Gabriele Dobler, Berlin

### Kommentar

Die Therapie beim fortgeschrittenem metastasiertem Urothelkarzinom beschränkte sich mehrere Jahre lang auf eine platinhaltige Chemotherapie mit medianen Gesamtüberlebenszeiten von 9 Monaten für Carboplatin und 12–15 Monaten bei Cisplatin [1,2]. Taxane galten vor der Einführung Vinflunins als Mittel der Wahl als second-line Therapie [3]. Vor dem Hintergrund des Mangels an Therapieoptionen in der zweiten Linie und der eindeutigen Daten der Interimsanalyse mit konsekutiven Stopp der Phase-III-Studie sind die Ergebnisse der KEYNOTE-045 vielversprechend [4]: Pembrolizumab erzielte nach einem medianem Follow-up 14,1 Monaten einen Gesamtüberlebensvorteil von 10,3 Monate vs. 7,4 Monate im Chemotherapiearm. Die aktualisierten Daten der Studie nach einem medianem Follow-up von 27,7 Monaten konnten den Gesamtüberlebensvorteil von Pembrolizumab unterstreichen (10,3 vs. 7,3 Monate; hazard ratio 0,70;  $p < 0,0002$ ) [5]. Darüber hinaus war die Nebenwirkungsrate bei Pembrolizumab deutlich geringer im Vergleich zum Chemotherapiearm mit 60,9% vs. 90,2%, bei Ereignissen Grad 3–5 15,0% vs. 49,4%. Interessanterweise zeigten die einzelnen Subgruppenana-

lysen einen Benefit für Pembrolizumab unabhängig von der PD-L1 Expression. Die Einführung der Checkpoint-Inhibitoren auf Ebene der PD-1/PD-L1-Achse hat die therapeutische Landschaft beim metastasiertem Urothelkarzinom signifikant verändert. Nichtsdestotrotz gibt es eine nicht zu vernachlässigende Anzahl von Patienten, die nicht auf die Immunonkologika reagieren. Die Identifikation dieser Patienten vor Verabreichung von Immunonkologika und die Ursache für das fehlende Ansprechen werden Gegenstand zukünftiger Forschung darstellen. Nicht zuletzt aufgrund der hohen Kosten einer solchen Therapie gilt es zu identifizieren, wieviele Zyklen ausreichend sind im Falle eines Ansprechens auf Immunonkologika.

#### Autorinnen/Autoren



**PD Dr. med. Atiqullah Aziz**, Klinik und Poliklinik für Urologie, Universitätsmedizin Rostock

#### Literatur

- [1] De Santis M, Bellmunt J, Mead G, et al. Randomized phase II/III trial assessing gemcitabine/carboplatin and methotrexate/carboplatin/vinblastine in patients with advanced urothelial cancer who are unfit for cisplatin-based chemotherapy: EORTC study 30986. *J Clin Oncol*. 2012; 30:191 – 199
- [2] Seront E, Machiels JP. Molecular biology and targeted therapies for urothelial carcinoma. *Cancer Treat Rev*. 2015; 41:341 – 353
- [3] Oing C, Rink M, Oechsle K, Seidel C, von Amsberg G, Bokemeyer C. Second line chemotherapy for advanced and metastatic urothelial carcinoma: vinflunine and beyond – a comprehensive review of the current literature. *J Urol*. 2016; 195:254 – 263.
- [4] Bellmunt J, de Wit R, Vaughn DJ, et al. Pembrolizumab as second-line therapy for advanced urothelial carcinoma. *N Engl J Med* 2017; 376: 1015 – 1026.
- [5] Bellmunt J, de Wit R, Vaughn DJ, et al. Two-year follow-up from the phase 3 KEYNOTE-045 trial of pembrolizumab (pembro) vs investigator's choice (paclitaxel, docetaxel, or vinflunine) in recurrent, advanced urothelial cancer (UC). *J Clin Oncol* 36, 2018 (suppl 6S; abstr 410)