

Therapie des NSCLC

EU-Zulassung für Pembrolizumab (KEYTRUDA®) in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie zur Erstlinienbehandlung des metastasierenden nicht-plattenepithelialen NSCLC ohne EGFR- oder ALK-positive Tumormutationen

- **Daten aus Phase-III-Studie KEYNOTE-189 zu signifikant verbessertem Gesamtüberleben und progressionsfreiem Überleben im Vergleich zu alleiniger Chemotherapie**
- **Erste Zulassung eines PD-1-Inhibitors in Kombination mit Chemotherapie zur Erstlinienbehandlung des metastasierenden NSCLC in Europa**

Haar, 26. September 2018 – Die Europäische Kommission hat den PD-1 (Programmed Cell Death 1 Protein)-Inhibitor Pembrolizumab (KEYTRUDA®) in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie zur Erstlinientherapie des metastasierenden nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (Non-small Cell Lung Cancer, NSCLC) ohne Plattenepithel-Histologie bei Erwachsenen zugelassen, deren Tumoren keine EGFR- oder ALK-positiven Mutationen aufweisen. Diese Zulassung – die erste eines PD-1-Inhibitors in Kombination mit einer Chemotherapie in Europa – stützt sich auf Daten der zulassungsrelevanten Phase-III-Studie KEYNOTE-189 bei Patienten mit metastasierendem nicht-plattenepithelialen NSCLC, unabhängig von der Tumor-PD-L1-Expression. Die Studie zeigte einen signifikanten Überlebensvorteil für Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie gegenüber der Standardbehandlung mit alleiniger Chemotherapie: Das Sterberisiko bei diesen Patienten wurde halbiert (HR: 0,49; 95%-KI: 0,38-0,64; $p < 0,00001$).

„Wir freuen uns sehr, dass die Europäische Kommission Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie auf der Grundlage des in der KEYNOTE-189-Studie gezeigten signifikanten Überlebensvorteils zugelassen hat“, sagte Dr. Roger M. Perlmutter, Vorsitzender der Merck Research Laboratories von Merck & Co., Inc., Kenilworth, NJ, USA (in Deutschland: MSD). „Diese Zulassung ist die

Registergericht:
Amtsgericht München HRB 6194

Steuer-Nr. 143/311/61005
USt-IdNr.: DE 129 420 354

Geschäftsführer:
Dr. Susanne Fiedler (Vorsitzende)
Gertraud Polz-Heyrman,
Dr. Dr. Kristian Löbner
Aufsichtsratsvorsitzende:
Gabriele Grom

Ansprechpartner Presse:
Christoph Habereeder
christoph.habereeder@msd.de
Tel. 089 45 61 - 11 30
Fax 089 45 61 - 13 29

Sitz der Gesellschaft:
Lindenplatz 1
85540 Haar
Tel. 0800 673 673 673
Fax 0800 673 673 329
www.msd.de

Erste in Europa und trägt zur rasch wachsenden Bedeutung von Pembrolizumab als Basis für die Behandlung von Lungenkrebs bei.“

Die Zulassung erlaubt die Vermarktung der Pembrolizumab-Kombinationstherapie in allen 28 Mitgliedsstaaten der EU sowie Island, Liechtenstein und Norwegen. Die zugelassene fixe Dosierung beträgt 200 mg alle drei Wochen bis zur Tumorprogression oder einer unzumutbaren Toxizität. Pembrolizumab ist in Europa auch als Monotherapie zur Erstlinientherapie des metastasierenden NSCLC mit oder ohne Plattenepithel-Histologie bei Patienten zugelassen, deren Tumoren PD-L1 mit einem Tumor Proportion Score (TPS) ≥ 50 % exprimieren und keine EGFR- oder ALK-positiven Tumormutationen aufweisen (KEYNOTE-024) sowie bei mit mindestens einem Chemotherapie-Regime vorbehandelten Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem NSCLC, deren Tumoren PD-L1 exprimieren (TPS ≥ 1 %) (KEYNOTE-010).

„Lungenkrebs ist die häufigste krebsbedingte Todesursache in Europa. Wir setzen alles daran, dagegen anzugehen“, sagte Frank Clyburn, President, MSD Oncology von Merck & Co., Inc. Kenilworth, NJ, USA. „Seit dem 10. September ist Pembrolizumab europaweit zur Behandlung von geeigneten Patienten mit metastasierendem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom sowohl als Monotherapie als auch in Kombination mit einer Chemotherapie zugelassen.“

Zulassungsstudie KEYNOTE-189

Die Zulassung basiert auf Daten der KEYNOTE-189-Studie, einer multizentrischen, randomisierten, aktiv-kontrollierten Doppelblindstudie der Phase III.

Wichtige Einschlusskriterien waren

- metastasierendes nicht-plattenepitheliales NSCLC,
- keine vorhergehende systemische Therapie des metastasierenden NSCLC
- und keine EGFR- oder ALK-genomischen Tumoraberrationen.

Von der Studienteilnahme ausgeschlossen waren Patienten

- mit einer Autoimmunerkrankung, die innerhalb der letzten beiden Behandlungsjahre eine systemische Therapie erforderte,
- mit einer Erkrankung, die immunsuppressiv behandelt werden musste
- oder mit einer Strahlentherapie des Thorax mit mehr als 30 Gy in den vorangegangenen 26 Wochen.

Die Patienten erhielten randomisiert entweder

- 200 mg Pembrolizumab, Cisplatin oder Carboplatin und Pemetrexed intravenös alle 3 Wochen für 4 Zyklen gefolgt von Pembrolizumab 200 mg für bis zu 24 Monate und Pemetrexed alle 3 Wochen (n = 410)
- oder Placebo mit Cisplatin oder Carboplatin und Pemetrexed intravenös alle 3 Wochen für 4 Zyklen gefolgt von Pemetrexed alle 3 Wochen (n = 206).

Die Behandlung wurde bis zur Krankheitsprogression oder einer inakzeptablen Toxizität oder bis zu einer Dauer von 24 Monaten fortgesetzt. Für Patienten, die die Therapie über 24 Monate abschlossen oder ein vollständiges Ansprechen zeigten, konnte die Behandlung mit Pembrolizumab aufgrund einer Krankheitsprogression erneut begonnen und bis zu einem weiteren Jahr lang fortgesetzt werden.

Die primären Wirksamkeitsendpunkte waren das Gesamtüberleben (*Overall Survival*, OS) und das progressionsfreie Überleben (*Progression-free Survival*, PFS), die mittels eines verblindeten, unabhängigen, zentralen Prüfprozesses (BICR) gemäß RECIST v1.1^A beurteilt wurden.

Sekundäre Wirksamkeitsendpunkte waren die Gesamtansprechrates (*Overall Response Rate*, ORR) und die Ansprechdauer (*Duration of Response*, DOR). Patienten, die Placebo plus Chemotherapie erhielten und deren Krankheit

^A Response Evaluation Criteria in Solid Tumors – Version 1.1. (modifiziert, insgesamt maximal 5 Zielläsionen wobei maximal 2 Zielläsionen pro Organ zu bewerten sind)

fortschritt, konnten zur Pembrolizumab-Monotherapie wechseln. Die Studie KEYNOTE-189 wurde in Zusammenarbeit mit Eli Lilly, dem Anbieter von Pemetrexed (ALIMTA®), durchgeführt.

Ergebnisse aus KEYNOTE-189 – Pembrolizumab zeigte signifikant verbessertes OS und PFS

In der KEYNOTE-189-Studie zeigte Pembrolizumab eine statistisch signifikante Verbesserung des OS und PFS bei Patienten, die randomisiert mit Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie therapiert worden waren im Vergleich zu einer alleinigen Behandlung mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie. Die Ergebnisse zeigten eine Verringerung des Sterberisikos um 51 % (HR: 0,49; 95%-KI: 0,38-0,64; $p < 0,00001$) und des Progressions- oder Sterberisikos um 48 % (HR: 0,52; 95%-KI: 0,43-0,64; $p < 0,00001$).

Die ORR betrug 48 % (95%-KI: 43-53) bei Patienten der Behandlungsgruppe mit Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie, verglichen mit 19 % (95%-KI: 14-25) bei Patienten in der Behandlungsgruppe mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie allein ($p < 0,0001$).

Die mediane DOR für Patienten mit Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie lag bei 11,2 Monaten (Spanne: 1,1+ bis 18,0+ Monate) gegenüber 7,8 Monaten (Spanne: 2,1+ bis 16,4+ Monate) bei Patienten, die mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie allein behandelt worden waren.

Die Sicherheit von Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie wurde bei 488 Patienten mit nicht-plattenepithelialem NSCLC untersucht, die in zwei klinischen Studien (KEYNOTE-189 und KEYNOTE-021) 200 mg, 2 mg/kg oder 10 mg/kg Pembrolizumab alle 3 Wochen erhielten. In dieser Patientenpopulation waren die häufigsten Nebenwirkungen Übelkeit (47 %), Anämie (37 %), Fatigue (38 %), Neutropenie (22 %), verminderter Appetit (21 %), Durchfall (20 %) und Erbrechen (19 %). Nebenwirkungen der Schweregrade 3 bis

5 wurden mit einer Häufigkeit von 47 % für die Pembrolizumab-Kombinationstherapie und von 37 % für die alleinige Chemotherapie verzeichnet.

Über Lungenkrebs in Europa

Das Lungenkarzinom entwickelt sich im Lungengewebe – in der Regel ausgehend von den Zellen der Bronchien – und stellt in Europa und weltweit die häufigste krebsbedingte Todesursache dar. 2012 wurden in Europa nahezu 354.000 Todesfälle infolge von Lungenkrebs verzeichnet. Die beiden Hauptarten sind das nicht-kleinzellige Lungenkarzinom (Non Small Cell Lung Cancer, NSCLC) und das kleinzellige Lungenkarzinom (Small Cell Lung Cancer, SCLC). Das NSCLC stellt mit ca. 85 % die häufigste Art des Lungenkarzinoms dar, dabei handelt es sich überwiegend um NSCLC ohne Plattenepithel-Histologie.

Für weitere Informationen wenden Sie sich bitte an:

Sandra Winter, MSD SHARP & DOHME GMBH, Lindenplatz 1, 85540 Haar
Tel.: 089 4561-1118, Fax -1329, mail to: sandra.winter@msd.de

Presseinformationen von MSD sind im Internet unter www.msd-presse.de abrufbar. Mit dem Benutzernamen „msd“ und dem Passwort „aktuell“ haben Sie auch Zugang zu unseren Fachpresseinhalten.

Pembrolizumab (KEYTRUDA®)

Pembrolizumab ist ein PD-1 (Programmed Cell Death 1 Protein)-Inhibitor, der die Fähigkeit des Immunsystems verstärkt, Tumorzellen zu entdecken und zu bekämpfen. Pembrolizumab ist ein humanisierter monoklonaler Antikörper, der die Wechselwirkung zwischen PD-1 und dessen Liganden PD-L1 und PD-L2 blockiert und so die T-Lymphozyten aktiviert, wodurch sowohl Tumorzellen als auch gesunde Zellen angegriffen werden können.

Pembrolizumab ist in Deutschland als Monotherapie zur Behandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierenden) Melanoms bei Erwachsenen angezeigt.

Pembrolizumab ist in Deutschland als Monotherapie zur Erstlinienbehandlung des metastasierenden nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (Tumor Proportion Score [TPS] \geq 50 %) ohne EGFR oder ALK-positive Tumormutationen bei Erwachsenen angezeigt.

Pembrolizumab ist in Deutschland in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie zur Erstlinienbehandlung des metastasierenden nicht-plattenepithelialen NSCLC ohne EGFR- oder ALK-positive Tumormutationen bei Erwachsenen angezeigt.

Pembrolizumab ist in Deutschland als Monotherapie zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierenden NSCLC mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS \geq 1 %) nach vorheriger Chemotherapie bei Erwachsenen angezeigt. Patienten mit EGFR- oder ALK-positiven Tumormutationen sollten vor der Therapie mit Pembrolizumab ebenfalls eine auf diese Mutationen zielgerichtete Therapie erhalten haben.

Pembrolizumab ist in Deutschland als Monotherapie zur Behandlung des rezidivierenden oder refraktären klassischen Hodgkin-Lymphoms (HL) bei Erwachsenen nach Versagen einer autologen Stammzelltransplantation (auto-SZT) und einer Behandlung mit Brentuximab Vedotin (BV), oder nach Versagen einer Behandlung mit BV, wenn eine auto-

SZT nicht in Frage kommt, angezeigt.

Pembrolizumab ist in Deutschland als Monotherapie zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierenden Urothelkarzinoms nach vorheriger Platin-basierter Therapie bei Erwachsenen angezeigt.

Pembrolizumab ist in Deutschland als Monotherapie zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierenden Urothelkarzinoms bei Erwachsenen, die nicht für eine Cisplatin-basierte Therapie geeignet sind und deren Tumoren PD-L1 mit einem kombinierten positiven Score (CPS) ≥ 10 exprimieren, angezeigt.

Pembrolizumab ist in Deutschland als Monotherapie zur Behandlung des rezidivierenden oder metastasierenden Plattenepithelkarzinoms der Kopf-Hals-Region (HNSCC) mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS ≥ 50 %) und einem Fortschreiten der Krebserkrankung während oder nach vorheriger Platin-basierter Therapie bei Erwachsenen angezeigt.

Die empfohlene Dosis von Pembrolizumab beträgt 200 mg zur intravenösen Gabe über 30 Minuten alle 3 Wochen.

Das klinische Forschungsprogramm zu Pembrolizumab

MSD verfügt über eines der größten klinischen Forschungsprogramme im Bereich der Immunonkologie. Dieses umfasst derzeit mehr als 800 Studien, die Pembrolizumab bei einer Vielzahl von Krebsarten und Behandlungssettings untersuchen. Das klinische Forschungsprogramm zu Pembrolizumab zielt darauf ab, die Rolle von Pembrolizumab bei verschiedenen Krebserkrankungen zu verstehen. Dabei gilt es auch Faktoren – einschließlich unterschiedlicher Biomarker – zu erforschen, die Aufschluss darüber geben könnten, mit welcher Wahrscheinlichkeit ein Patient von einer Therapie mit Pembrolizumab profitiert.

Wir machen aus Visionen Realität

MSD Immunonkologie hat es sich zur Aufgabe gemacht, wissenschaftliche Innovationen umzusetzen und Menschen mit Krebs zu helfen, indem wir Patienten den Zugang zu unseren Krebsmedikamenten ermöglichen und die Forschung in der Immunonkologie vorantreiben. Unser Fokus liegt auf der immunonkologischen Forschung und wir sind bestrebt, jeden einzelnen Schritt auf dem Weg vom Labor zur Praxis so kurz wie möglich zu halten, um Menschen mit Krebs neue Hoffnung geben zu können.

Weitere Informationen zu unseren zugelassenen Indikationen im Bereich Immunonkologie finden Sie im Internet unter www.keytruda.de.

Über MSD:

MSD – in den USA und Kanada Merck & Co., Inc., mit Sitz in Kenilworth, NJ, USA – ist ein führendes globales Gesundheitsunternehmen, das seit mehr als 125 Jahren neue Lösungen für Gesundheitsprobleme weltweit erforscht und weiterentwickelt. Das Unternehmen ist mit rund 68.000 Mitarbeitern in mehr als 140 Ländern vertreten. Im Jahr 2016 hat MSD einen Umsatz von rund 39,8 Milliarden US-Dollar erzielt und ist gemessen am Umsatz der fünftgrößte Arzneimittelhersteller weltweit (Forbes Global 2000 List 2017). In Deutschland hat die Unternehmensgruppe ihren Hauptsitz in Haar bei München.

Im Kerngeschäft erforscht, entwickelt, produziert und vertreibt MSD verschreibungspflichtige Arzneimittel, Impfstoffe und Biologika sowie Präparate für die Tiergesundheit. Um auch weiterhin mit innovativen Gesundheitslösungen erfolgreich zu sein, investiert MSD jeden vierten US-Dollar in Forschung und Entwicklung (mehr als 10,1 Milliarden US-Dollar im Jahr 2016). Im Fokus stehen hier sowohl Prävention als auch Behandlung von Krebs, kardiovaskulären Erkrankungen, Alzheimer und Infektionskrankheiten wie HIV und Ebola. Darüber hinaus bietet MSD mit vielfältigen Corporate Responsibility-Programmen Lösungen für Gesundheitsprobleme in aller Welt.

Tel: 0800 673 673 673; Fax: 0800 673 673 329; E-Mail: infocenter@msd.de;
Internet: www.msd.de; Twitter: [@MSD_Deutschland](https://twitter.com/MSD_Deutschland)