

INTER MEDICAL REPORT

Mehr Perspektive durch ESMO-MCBS-Neubewertung?

Was die ESMO-MCBS-Neubewertung für die Therapie beim mNSCLC bedeuten kann

Mit der aktuellen Neubewertung des ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale (MCBS) für Pembrolizumab ergeben sich neue Impulse für die Therapie des metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (mNSCLC). Im Gespräch erläutert Prof. Dr. med. Martin Reck, LungenClinic Grosshansdorf, die neue ESMO-MCBS-Bewertung und wie diese seine Erfahrungen in der Praxis widerspiegelt.<sup>1-5</sup>

Relevante Studienergebnisse zu den Studien KEYNOTE-024, -189 und -407 sollten für eine Therapieentscheidung mit Pembrolizumab herangezogen werden. Welche Bedeutung die ESMO-MCBS-Scores haben können, beschreibt Prof. Dr. med. Martin Reck im Gespräch.

Vor Kurzem wurden pembrolizumabbasierte Erstlinientherapien im metastasierten Setting beim NSCLC mit einem zusätzlichen Score „A“ im ESMO-MCBS bewertet. Was steckt dahinter?

Prof. Reck: „Die MCBS Scores der European Society for Medical Oncology (ESMO) sind ein unabhängiges Instrument, um den klinischen Nut-

IM INTERVIEW



**Prof. Dr. med. Martin Reck**  
LungenClinic Grosshansdorf  
Foto: Privat

zen onkologischer Therapien strukturiert zu bewerten. Das geschieht auf Basis von Effektivität, Nebenwirkungen und Lebensqualität. Die Skala unterscheidet zwischen nicht-kurativer Absicht (Score 1–5) und potenziell kurativer Absicht (Score A–C). Neu ist nun, dass die Therapien im mNSCLC einen zusätzli-

chen Score zur bereits bestehenden Bewertung bekommen haben: Die pembrolizumabbasierten Erstlinientherapien beim mNSCLC, welche zusätzlich mit dem Score „A“ der kurativen Skala ausgezeichnet wurden. Dass die ESMO diesen Schritt geht zeigt, wie stark die Langzeitdaten sind. Wir sprechen hier von echten 5-Jahres-Überlebensraten.<sup>4,6</sup>

Was bedeutet die neue Bewertung, besonders im Hinblick auf die Therapieziele?

Prof. Reck: „Diese Neubewertung sehe ich als Epochenwechsel. Sie eröffnet einen neuen Blick auf die Therapieziele im metastasierten NSCLC: Was früher klar palliativ war, kann heute, bei ausgewählten Patient:innen, mit kurativer Perspektive gedacht werden. Das betrifft unter anderem die Therapieregime der Studien KEYNOTE-024, -189 und -407, die diese Entwicklung klar aufzeigen. Die Scorevergabe basiert dabei nicht pauschal auf der Substanz, sondern immer auf den Ergebnissen der Einzelstudien und genau dort zeigten sich signi-

fikante Überlebensvorteile für die Patient:innen, die mittlerweile auch durch Langzeitdaten bestätigt werden konnten.“<sup>1-3, 6-8</sup>

Warum ist das wichtig?

Prof. Reck: „Ein für uns als Therapeut:innen ganz wichtiger Punkt ist: Wir sprechen heute nicht mehr über ein Überleben von Monaten wie vor 30 Jahren. Wir sprechen über 5-Jahres-Überlebensraten. Wir erleben in der Klinik Patient:innen, die über Jahre hinweg weitgehend beschwerdefrei leben. Dass dies jetzt auch von der ESMO durch den Score „A“ anerkannt wird, ist für mich ein starkes Signal und ein Auftrag, diese Perspektive frühzeitig zu ermöglichen.“<sup>6,8</sup>

Welche Rolle spielen Langzeit-Studiendaten?

Prof. Reck: „Die 5-Jahres-Überlebensrate ist in der Onkologie seit jeher eine Art Benchmark, besonders bei kurativen Ansätzen. Sie markiert oft auch das Ende der Nachsorge, weil wir davon ausgehen, dass das Rezidivrisiko dann deutlich sinkt.

Dass wir diesen Wert jetzt auch im metastasierten Setting erreichen, war vor wenigen Jahren noch unvorstellbar.<sup>1-3</sup> Die aktuellen Daten zeigen: Selbst in dieser ungünstigen Ausgangssituation können Patient:innen langfristig profitieren. Das ist für mich ein echter Epochenwechsel und ein klarer Beleg für die Wirksamkeit und das Potenzial der Immuntherapie.“<sup>8-11</sup>

Was sollten Ärzt:innen konkret mitnehmen?

Prof. Reck: „Aus meiner Sicht sind es zwei Punkte, die wir uns als Behandler:innen klarmachen sollten. Erstens: Die ESMO-MCBS-Bewertung ist wirklich unabhängig. Die Kommission arbeitet vollkommen getrennt von der Leitliniengruppe. Das unterstreicht die Aussagekraft. Zweitens: Es wird nicht nur die Hazard Ratio angeschaut, sondern das gesamte klinische Bild inklusive Verträglichkeit und Lebensqualität. Und: Dieses System lebt. Jede neue Publikation fließt ein, das macht es zu einem verlässlichen Werkzeug für unseren Alltag.“<sup>6</sup>

Im Fokus: Langzeitdaten der Studie KEYNOTE-189

Grundlage der zusätzlichen ESMO-MCBS-Neubewertung sind u. a. Daten der 5-Jahres-Analyse

Exemplarisch für die nachhaltige Evidenzbasis und die daraus resultierenden ESMO-MCBS-Neubewertungen der Studien KEYNOTE-024, -189 und -407 (Abb. 1) stehen die überzeugenden Langzeit-Überlebensdaten aus der Studie KEYNOTE-189: Die multizentrische, doppelblinde, randomisierte, aktiv-kontrollierte Phase-3-Studie untersuchte die Wirksamkeit von Pembrolizumab + Pemetrexed + Platin-Chemotherapie (n = 410) vs. Placebo Pemetrexed + Platin-Chemotherapie (n = 206). Eingeschlossen waren 616 Patient:innen mit mNSCLC mit Tumoren ohne Plattenepithelhistologie und ohne EGFR- oder ALK-positive Tumormutationen. Primäre Endpunkte waren das Gesamtüberleben (OS) und das progressionsfreie Überleben (PFS), bewertet mittels BICR gemäß RECIST-v1.1-Kriterien. Bei bestätigter Progression durften Patient:innen aus dem Placebo-Arm auf Pembrolizumab-Monotherapie wechseln.<sup>7</sup>

Die zulassungsrelevante Analyse zeigte nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 10,5 Monaten (von Randomisierung bis Tod oder Datenschnitt 8. November 2017) in der ITT-Population eine signifikante Reduktion des Sterberisikos um

51 % unter der Pembrolizumab-Kombitherapie vs. alleiniger Chemotherapie (OS, HR\*: 0,49; 95%-KI: 0,38 – 0,64; p < 0,001\*\*). Zudem wurde eine 48%ige Reduktion des Progressions- oder Sterberisikos erreicht (PFS, HR\*: 0,52; 95%-KI: 0,43 – 0,64; p < 0,001\*\*).<sup>9</sup>


Nach 5 Jahren anhaltender Überlebensvorteil

In der explorativen 5-Jahres-Analyse (mediane Nachbeobachtungszeit 64,6 Monate [Spanne: 60,1–72,4 von Randomisierung bis Datenschnitt]), zeigte sich in der ITT-Population unter Pembrolizumab-Kombitherapie vs. alleiniger Chemotherapie:


- eine Reduktion des Sterberisikos um 40 % (HR: 0,60; 95%-KI: 0,50–0,72)
  - ein mehr als verdoppeltes medianes OS von 22,0 Monaten (95%-KI: 19,5–24,5) unter Pembrolizumab-Kombitherapie vs. 10,6 Monate (95%-KI: 8,7–13,6) unter alleiniger Chemotherapie
  - eine Reduktion des Progressions- oder Sterberisikos um die Hälfte (HR = 0,50; 95%-KI: 0,42 – 0,60)
- Sicherheitsprofil unter Pembrolizumab + Chemotherapie vs. Placebo + Chemotherapie. In der As-treated-Population<sup>#</sup> (n = 607) traten folgende, unerwünschte Ereignisse

Die Studienlage im Überblick


KEYNOTE-024	KEYNOTE-189	KEYNOTE-407
Übersicht der Erstlinienbehandlung mit Pembrolizumab beim metastasierten NSCLC		
Pembrolizumab Monotherapie	Pembrolizumab in Kombinationstherapie mit Pemetrexed und Platin-basierter Chemotherapie	Pembrolizumab in Kombinationstherapie mit Carboplatin und Paclitaxel oder nab-Paclitaxel
PD-L1-Status (TPS ≥ 50%)	Unabhängig vom PD-L1-Status	Unabhängig vom PD-L1-Status
Unabhängig von der Histologie	Bei nicht-plattenepithelialer Histologie	Bei plattenepithelialer Histologie
Ohne EGFR- und ALK-positive Tumormutationen	Ohne EGFR- und ALK-positive Tumormutationen	



ESMO-MCBS: A 5



ESMO-MCBS: A 4



ESMO-MCBS: A 4

Quelle: mod. von MSD nach 1-3,6 MT-Grafik

Abb. 1: Übersicht der Studien KEYNOTE-024, -189 und -407 mit der jeweils neuen ESMO-MCBS-Bewertung. Mehr Informationen zu den einzelnen Studien und Sicherheitsdaten sind über den jeweiligen QR-Code verfügbar.

- (UE) auf (nach einer med. Nachbeobachtungszeit von 64,6 Monaten):<sup>8</sup>
- NW aller Grade: 93,1 % vs. 90,6 %
  - NW Grade 3–5: 52,3 % vs. 42,1 %
  - NW, die zum Absetzen ≥ einer Therapiekomponente führten: 27,4 % vs. 9,9 %
  - immunvermittelte UEs + Infusionsreaktionen (alle Grade): 27,9 %, davon Grade 3–5: 12,8 % vs. 13,4 %, davon Grade 3–5: 4,5 %

\* Basierend auf stratifiziertem Cox-Proportional-Hazardmodell.

\*\* Basierend auf stratifiziertem Log-Rank-Test.

# As-treated-Population: alle Patienten, die mind. eine Dosis der zugewiesenen Kombinationstherapie erhalten haben.

- ESMO-MCBS Scorecards. KEYNOTE-24. go.msd.com/~kn-24
- ESMO-MCBS Scorecards. KEYNOTE-407. go.msd.com/~kn-407
- ESMO-MCBS Scorecards. KEYNOTE-189. go.msd.com/~kn-189

Fazit

**Aktuelle ESMO-MCBS-Bewertung**  
Diese Bewertung basiert u. a. auf den überzeugenden Langzeit- und Sicherheitsdaten der Studien KEYNOTE-189,<sup>8</sup> -024<sup>10</sup> und -407<sup>11</sup>. Deren Therapieregime haben aufgrund ihrer Studienergebnisse die zusätzliche Bewertung „A“ für Therapien mit potenziell kurativen Möglichkeiten im ESMO-MCBS ohne zusätzlichen Vermerk bzgl. der Kategorie „Acute Tox Note“ erhalten. Sie untermauern die Pembrolizumab-Therapien als zugelassene 1L-Optionen beim mNSCLC und betonen den Nutzen des PD-L1-Inhibitors für die Praxis.

- ESMO-MCBS Eval Form 1a go.msd.com/~esmo
- ESMO-MCBS Eval Form 2a go.msd.com/~esmo2a
- Cherny NI et al. Ann Oncol 2015; 26(8): 1547-1573
- Fachinformation KEYTRUDA®, Stand Oktober 2025
- Gandhi L et al. N Engl J Med 2018; 378(22): 2078-2092
- Garassino MC et al. J Clin Oncol 2023; 41(11): 1992-1998
- Reck M et al. N Engl J Med 2016; 375(19): 1823-1833
- Paz-Ares L et al. N Engl J Med 2018; 379(21): 2040-2051