

Erstlinientherapie des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms: Kombinationen mit Checkpoint-Inhibitoren als neuer Standard

Die Therapielandschaft beim fortgeschrittenen Nierenzellkarzinom (mRCC) hat sich durch die Einführung von Checkpoint-Inhibitoren (CPI) in jüngster Zeit enorm gewandelt. Kombinationen von Immuntherapien und zielgerichteten Substanzen wie Avelumab* (Bavencio®) + Axitinib ermöglichen laut klinischer Studien im Vergleich zum bisherigen Standard Sunitinib ein deutlich verlängertes progressionsfreies Überleben (1-3) und werden in Zukunft voraussichtlich eine neue Standardtherapie in der Erstlinie des mRCC darstellen.

In Europa ist die Erkrankungsrate an Nierenkarzinomen vergleichsweise hoch: Rund 136.515 Neuerkrankungen traten hier im Jahr 2018 auf und über 54.700 Patienten verstarben an der Erkrankung (4), berichtete Prof. Dr. Viktor Grünwald vom Westdeutschen Tumorzentrum Essen. In 90% aller diagnostizierten Fälle von Nierenkrebs handelt es sich um Nierenzellkarzinome (5).

Paradigmenwechsel durch Checkpoint-Inhibition

Ein erster Meilenstein in der Behandlung des mRCC war die Einführung des Tyrosinkinase-Inhibitors (TKI) Sunitinib im Jahr 2006, der die früher übliche Zytokintherapie ablöste. Die Entwicklung der CPI als neue „Game-Player“ in der onkologischen Immuntherapie hat jetzt noch einmal zu einem Paradigmenwechsel bei der Erstlinientherapie des mRCC geführt: Für die CPI-Kombination Nivolumab/Ipilimumab wurde eine Überlegenheit gegenüber der Sunitinib-Monotherapie gezeigt (6), was bereits Eingang in die aktuelle ESMO-Leitlinie gefunden hat (7).

Avelumab + Axitinib für Erstlinie zugelassen

Auch diese nicht einmal ein Jahr alte Leitlinie ist aber im Prinzip durch neue Studienergebnisse schon wieder überholt, sagte der Onkologe. Kombinationen von TKI mit CPI wie Avelumab + Axitinib haben sich ebenfalls als deutlich überlegen gegenüber Sunitinib erwiesen (1-3) und die Kombination ist für die Erstlinientherapie des mRCC unabhängig von prognostischen Risikogruppen und PD-L1-Status zugelassen (3). Das gilt auch für die Kombination Pembrolizumab + Axitinib (8).

„Checkpoint-Inhibitor-basierte Therapieregime sind heute bereits fester Bestandteil der Erstlinienbehandlung beim metastasierten Nierenzellkarzinom“, sagte Prof. Grünwald. Die Kombination aus Checkpoint- und Tyrosinkinase-Inhibitoren zeichnet sich dabei durch ein

verbessertes Wirksamkeits- sowie ein handhabbares Verträglichkeitsprofil aus. Das flexible Dosierungsschema für Avelumab + Axitinib gewährleistet dabei eine individualisierte, an mögliche Nebenwirkungen angepasste Therapie.

Überlegenheit gegenüber Sunitinib

Grundlage der Zulassungserweiterung für Avelumab waren die Ergebnisse der randomisierten Phase-III-Studie JAVELIN Renal 101, wie Prof. Dr. Marc-Oliver Grimm von der Urologischen Klinik am Universitätsklinikum Jena berichtete. An der Studie nahmen 886 Patienten mit einem bisher unbehandelten mRCC teil, die entweder Avelumab + Axitinib oder Sunitinib erhielten. Primäre Endpunkte waren das mediane progressionsfreie Überleben (mPFS) und das mediane Gesamtüberleben (mOS) bei Patienten mit PD-L1-positiven Tumoren. Sekundäre Endpunkte umfassten mPFS und mOS in der Gesamtpopulation, Zeit bis zum Ansprechen und Dauer des Ansprechens sowie die Sicherheit (1).

Längeres progressionsfreies Überleben

Die Ergebnisse zeigen deutlich, was die Kombination bei Patienten mit mRCC auch unabhängig vom PD-L1-Status leisten kann. In der Gesamtpopulation betrug das mPFS unter Avelumab + Axitinib 13,3 Monate und war damit um 5,3 Monate länger als unter Sunitinib (8,0 Monate; HR=0,69; 95%-KI: 0,57-0,83; $p < 0,0001$) (3). Damit einher ging ein um 31% geringeres Risiko von Krankheitsprogression oder Tod unter der Kombination (HR=0,69; 95%-KI: 0,57-0,83) (3). Der PFS-Vorteil der Kombination war dabei in allen Subgruppen gleichermaßen nachweisbar. Das mPFS2 wurde unter der Kombination noch nicht erreicht (NE) (95%-KI: 26,3-NE) gegenüber 19,4 Monaten (95%-KI: 16,9-23,8) unter Sunitinib (HR=0,55; 95%-KI: 0,44-0,69; Abb. 1) (9).

Für die abschließende Bewertung des Gesamtüberlebens fehlen noch Ereignisse, es zeigte sich aber ein Trend für ein längeres Gesamtüberleben unter Avelumab + Axitinib im Vergleich zu Sunitinib, der sich auch in der zweiten Interimsanalyse bestätigte (HR=0,80; 95%-KI: 0,616-1,027; $p = 0,0392$) (9).

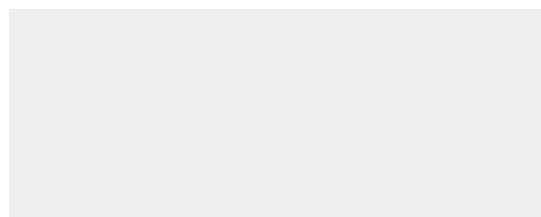
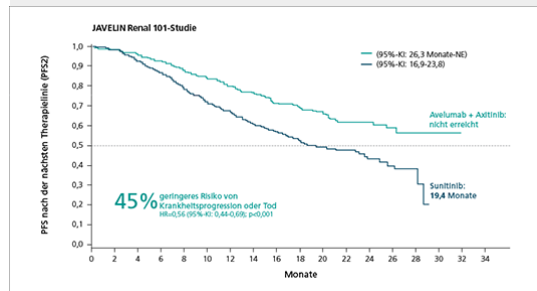


Abb. 1: Progressionsfreies Überleben nach der nächsten Therapielinie (PFS2) bei Patienten unter Avelumab in Kombination mit Axitinib im Vergleich zu Sunitinib (mod. nach (2)).
HR=Hazard Ratio, KI=Konfidenzintervall, NE=nicht erreicht



Ansprechrate nahezu verdoppelt

Deutliche Unterschiede zeigten sich auch in der objektiven Ansprechrate: In der Gesamtgruppe war die objektive Ansprechrate mit 52,5% für Avelumab in Kombination mit Axitinib nahezu zweimal so hoch wie für Sunitinib mit 27,3% (3), berichtet Prof. Grimm. Nur etwa 11% der mit der Kombination behandelten Patienten konnten in der Studie von der Therapie nicht profitieren. „Es ist heute extrem erfreulich, wenn Sie Patienten mit einem metastasierten Karzinom sagen können, dass sie eine Chance von ca. 90% haben, das Tumorstadium zu stoppen“, sagte der Urologe, basierend auf den Studiendaten.

Handhabbares Nebenwirkungsprofil

Das Nebenwirkungsprofil der Kombination entsprach den bekannten Nebenwirkungen der Einzelsubstanzen. Häufigste unerwünschte Ereignisse (UE; > 25%) waren Diarrhoe (62,8%), Hypertonie (49,3%), Ermüdung (42,9%), Übelkeit (33,5%), Dysphonie (32,7%), verminderter Appetit (26,0%) und Hypothyreose (25,2%) (3). Mit diesen Nebenwirkungen hat man bereits gelernt umzugehen, waren sich die Referenten einig. Die Rate an schweren Nebenwirkungen (Grad 3 und 4) unterschied sich nicht signifikant zwischen den beiden Therapieregimen und die Abbruchrate aufgrund von Nebenwirkungen war unter Avelumab + Axitinib sehr niedrig (3, 9).

Insgesamt habe sich die Therapie des mRCC durch die neuen Kombinationsmöglichkeiten unglaublich positiv entwickelt, so das Fazit der Experten. Die Ergebnisse der JAVELIN Renal 101-Studie unterstreichen, dass die Kombination aus Avelumab und Axitinib eine neue Standardtherapie zur Erstlinienbehandlung des mRCC darstellt. Dadurch steht dem Arzt heute ein großes Arsenal an Therapiemöglichkeiten zur Verfügung.

Mit freundlicher Unterstützung von Merck, Darmstadt

*Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung.

Bezeichnung: Bavencio® 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Wirkstoff: Avelumab. Pharm. Unternehmer: Merck Europe B.V., Gustav Mahlerplein 102, 1082 MA Amsterdam, Niederlande, Vertrieb in Deutschland: Merck Serono GmbH, Alsfelder Straße 17, 64289 Darmstadt. Zusammensetzung: Jeder Milliliter Konzentrat enthält 20 mg Avelumab. Eine Durchstechflasche zu 10 ml enthält 200 mg Avelumab. Sonstige Bestandteile: Mannitol, Essigsäure 99 %, Polysorbat 20, Natriumhydroxid, Wasser für Injektionszwecke. *Anwendungsgebiete: Bavencio® wird als

Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem Merkelzellkarzinom (MCC) angewendet. Bavencio in Kombination mit Axitinib wird als Erstlinientherapie bei erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom (RCC) angewendet. Gegenanzeigen: Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder sonstige Bestandteile. Nebenwirkungen: Nebenwirkungen nach Häufigkeit (sehr häufig: $\geq 1/10$; häufig: $\geq 1/100$ bis $< 1/10$; gelegentlich: $\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$; selten: $\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$; sehr selten: $< 1/10.000$, nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar): MCC: Nebenwirkungen bei Avelumab in der Monotherapie: Sehr häufig: Anämie, Verminderter Appetit, Husten, Dyspnoe, Übelkeit, Diarrhö, Obstipation, Erbrechen, Abdominalschmerzen, Rückenschmerzen, Arthralgie, Ermüdung, Fieber, peripheres Ödem, Gewicht erniedrigt, Infusionsbedingte Reaktion. Häufig: Lymphopenie, Hypothyreose, Kopfschmerzen, Schwindel, periphere Neuropathie, Hypertonie, Hypotonie, Pneumonitis, Mundtrockenheit, Ausschlag, Pruritus, makulo-papulöser Ausschlag, trockene Haut, Myalgie, Asthenie, Schüttelfrost, Influenza-ähnliche Erkrankung, Gamma-Glutamyltransferase erhöht, alkalische Phosphatase im Blut erhöht, Amylase erhöht, Lipase erhöht, Kreatinin im Blut erhöht. Gelegentlich: Thrombozytopenie, Eosinophilie, Arzneimittelüberempfindlichkeit, anaphylaktische Überempfindlichkeitsreaktion, Typ-1-Überempfindlichkeit, Nebenniereninsuffizienz, Hyperthyreose, Thyreoiditis, Autoimmunthyreoiditis, akute Nebennierenrindeninsuffizienz, Autoimmunhypothyreose, Hypopituitarismus, Diabetes mellitus, Diabetes mellitus Typ 1, Guillain-Barré-Syndrom, Uveitis, Flush, Kolitis, Autoimmunkolitis, Enterokolitis, Ileus, Autoimmunhepatitis, akutes Leberversagen, Leberversagen, Hepatitis, Ausschlag mit Juckreiz, Erythem, generalisierter Ausschlag, Psoriasis, erythematöser Ausschlag, makulöser Ausschlag, papulöser Ausschlag, exfoliative Dermatitis, Erythema multiforme, Pemphigoid, generalisierter Pruritus, Ekzem, Dermatitis, Myositis, Tubulointerstitielle Nephritis, Systemisches inflammatorisches Response-Syndrom, Alaninaminotransferase (ALT) erhöht, Aspartataminotransferase (AST) erhöht, Kreatinphosphokinase im Blut erhöht, Transaminasen erhöht. Selten: Myokarditis, Pankreatitis. RCC: Nebenwirkungen bei Avelumab in Kombination mit Axitinib: Sehr häufig: Hypothyreose, Verminderter Appetit, Kopfschmerzen, Schwindel, Hypertonie, Dysphonie, Husten, Dyspnoe, Diarrhö, Übelkeit, Obstipation, Erbrechen, Abdominalschmerzen, Ausschlag, Pruritus, Arthralgie, Rückenschmerzen, Myalgie, Ermüdung, Schüttelfrost, Asthenie, Fieber, Gewicht erniedrigt, Alaninaminotransferase (ALT) erhöht, Aspartataminotransferase (AST) erhöht, Infusionsbedingte Reaktion. Häufig: Anämie, Thrombozytopenie, Überempfindlichkeit, Hyperthyreose, Nebenniereninsuffizienz, Thyreoiditis, Hyperglykämie, Periphere Neuropathie, Hypotonie, Flush, Pneumonitis, Mundtrockenheit, Kolitis, Anomale Leberfunktion, Ausschlag mit Juckreiz, makulo-papulöser Ausschlag, generalisierter Pruritus, akneiforme Dermatitis, Erythem, makulöser Ausschlag, papulöser Ausschlag, erythematöser Ausschlag, Dermatitis, Ekzem, generalisierter Ausschlag, Akute Nierenschädigung, Peripheres Ödem, Influenza-ähnliche Erkrankung, Kreatinin im Blut erhöht, Amylase erhöht, Lipase erhöht, Gamma-Glutamyltransferase erhöht, alkalische Phosphatase im Blut erhöht, Kreatinphosphokinase im Blut erhöht, Thyreotropin im Blut erniedrigt, Transaminasen erhöht. Gelegentlich: Pustulöser Ausschlag, Lymphopenie, Eosinophilie, Autoimmunthyreoiditis, Hypophysitis, Diabetes mellitus, Diabetes mellitus Typ 1, Myokarditis, Autoimmunkolitis, Autoimmunpankreatitis, Enterokolitis, Ileus, nekrotisierende Pankreatitis, Hepatitis, Lebertoxizität, immunvermittelte Hepatitis, Lebererkrankung, Medikamentenausschlag, Erythema multiforme, Psoriasis, Leberfunktionstest erhöht. Weitere Informationen entnehmen Sie bitte der Fachinformation. Warnhinweis: Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren. Verschreibungspflichtig. Version 03. Fachinformation Stand September 2019

Maria Weiß

Quelle: Fachpressekonferenz anlässlich des AIO-Herbstkongresses; 22.11.2019, Berlin

Literatur:

- (1) Motzer RJ et al. *N Engl Med* 2019;380(12): 1103-15.
- (2) Choueiri TK et al. *Genitourinary Cancers Symposium 2019; Abstract 544.*
- (3) Fachinformation Bavencio® (Avelumab), aktueller Stand.
- (4) International Agency for Research on Cancer: *European Population Fact Sheet on Cancer. Available from: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/908-europe-fact-sheets.pdf>*
- (5) Ljungberg B et al. *European Association of Urology Guidelines on Renal Cell Carcinoma: The 2019 Update; European Urology* 2019.
- (6) Motzer RJ et al. *N Engl J Med* 2018; 378(14): 1277-90.
- (7) Escudier B et al. *Ann Oncol* 2019;30:706-20.
- (8) Rini BI et al. *N Engl J Med* 2019;380:1116-27.
- (9) Bavencio®: EPAR Product Information, 24/10/2019 Bavencio® - EMEA/H/C/004338 - II/0009/G.