

24. Februar 2020

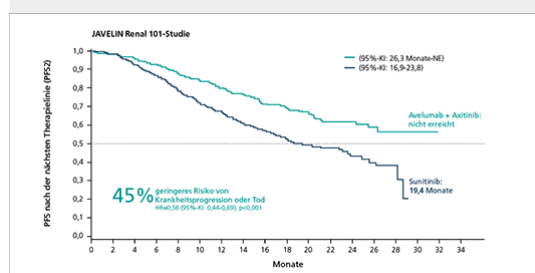
Paradigmenwechsel beim fortgeschrittenen Nierenzellkarzinom

Avelumab plus Axitinib verlängert beim fortgeschrittenen Nierenzellkarzinom über alle prognostischen Risikogruppen hinweg das progressionsfreie Überleben gegenüber Sunitinib signifikant^A, Nebenwirkungen entsprechen dem bekannten Profil der Einzelsubstanzen und sind meist gut beherrschbar (1, 2).

Mit der Einführung von Checkpoint-Inhibitoren zeichnet sich ein Paradigmenwechsel in der Therapie des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms ab. Dies spiegelt sich bereits in den aktuellen ESMOB-Leitlinien wider. So wird beim klarzelligen Nierenzellkarzinom deren Einsatz in der Erstlinie für Patienten mit mittlerem und hohem Risiko empfohlen (3).

Und vor kurzem haben sich die therapeutischen Optionen für Ärzte noch einmal erweitert. Mit Avelumab plus Axitinib werden zwei bewährte Therapiekonzepte – Checkpoint-Inhibition und Angiogenese-Hemmung – kombiniert und sind für den Einsatz beim fortgeschrittenen Nierenzellkarzinom unabhängig von der Risikokategorie zugelassen (2).

Abb. 1: Progressionsfreies Überleben nach der nächsten Therapielinie (PFS2) bei Patienten unter Avelumab in Kombination mit Axitinib im Vergleich zu Sunitinib (mod. nach (5)).
HR=Hazard Ratio, KI=Konfidenzintervall, NE=nicht erreicht



Überzeugende Wirksamkeitsvorteile gegenüber Sunitinib (1, 2)

Grundlage der Zulassungserweiterung von Avelumab plus Axinitib sind die Ergebnisse der randomisierten Phase-III-Studie JAVELIN Renal 101 (1). Darin wurde die Kombination bei unbehandelten Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom gegenüber dem bisherigen Standard Sunitinib untersucht (1). „In der Gesamtpopulation verlängerte Avelumab plus Axitinib das mediane progressionsfreie Überleben gegenüber Sunitinib signifikant um 5,3 Monate^A“, sagte Prof. Dr. Carsten Grüllich, Dresden, auf einem Symposium im Rahmen des diesjährigen

AIOC-Kongresses in Berlin (2). Das Risiko für Krankheitsprogression oder Tod war unter der Kombination um 31% erniedrigt, die objektive Ansprechraten mit 52,5% unter Avelumab plus Axitinib nahezu zwei Mal so hoch wie unter Sunitinib mit 27,3% (2). Und noch ein Ergebnis lässt aufhorchen: „Nach den bisherigen Daten bleibt der Nutzen beim mPFS auch beim mPFS2 erhalten (4)“, berichtete Grüllich. „Die Wirkung der Therapie scheint sich über den Progress hinaus fortzusetzen. Das kennen wir so aus anderen Studien nicht.“

Niedrige Rate an hochdosierten Kortisongaben deutet auf handhabbares Nebenwirkungsprofil hin

Positives gibt es aus der JAVELIN-Studie auch bezüglich der Verträglichkeit zu berichten. „Die Nebenwirkungen entsprachen im Wesentlichen denen, die wir im Rahmen einer Checkpoint- und Tyrosinkinase-Inhibition erwarten“, so Prof. Dr. Jan Roigas, Berlin. „Dass in der Studie lediglich 11% der Patienten unter der Kombination hochdosierte Glukokortikoide benötigten (1), ist in diesem Zusammenhang ein wichtiger Hinweis auf das günstige Verträglichkeitsprofil der neuen Therapie.“

Am häufigsten seien Diarrhoe, Hypertonie und Fatigue gewesen, häufigste Nebenwirkung vom Grad 3 -oder 4- die Hypertonie* (2). Diese lassen sich in Kooperation mit Internisten medikamentös gut beherrschen.

Immunvermittelte Nebenwirkungen sind Roigas zufolge in der Regel vorübergehend und können mittels rechtzeitiger Gabe von Glukokortikoiden behandelt werden. „Es geht daher darum, immunvermittelte Nebenwirkungen rasch zu erkennen und gegenzusteuern“, erläuterte Roigas. Das zweiwöchige Dosierungsintervall von Avelumab plus Axitinib (2) sei dabei ein Nutzen, denn man könne die Patienten engmaschig führen. Das gut handhabbare Nebenwirkungsprofil sah der Experte auch in der geringeren Therapieabbruchrate von 3,5% unter Avelumab plus Axitinib bestätigt, gegenüber 8% unter Sunitinib (4).

Mit freundlicher Unterstützung der Merck Serono GmbH

^A 13,3 versus 8,0 Monate, Hazard Ratio: 0,69; 95%-Konfidenzintervall: 0,574-0,825; $p < 0,0001$

^B ESMO: European Society for Medical Oncology

^C AIO: Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie

* Das vollständige Nebenwirkungsprofil ist der Fachinformation Bavencio® zu entnehmen.

▼ 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.

Literatur:

- (1) Motzer RJ, Penkov K, Haanen J et al. *N Engl J Med* 2019; 380(12): 1103-1115.
- (2) Fachinformation Bavencio® 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, aktueller Stand.
- (3) Escudier B, Porta C, Schmidinger M et al. *Annals of Oncology* 2019; 30: 706-720.
- (4) Bavencio®: EPAR Product Information, 24/10/2019 Bavencio® - EMEA/H/C/004338 - II/0009/G.
- (5) Choueiri TK, Motzer RJ, Campbell MT et al. *Subgroup analysis from JAVELIN Renal 101: outcomes for avelumab plus axitinib (A + Ax) versus sunitinib (S) in advanced renal cell carcinoma (aRCC). Presented at: American Society of Clinical Oncology (ASCO) Genitourinary Cancers Symposium; February 14-16, 2019; San Francisco, CA.*