

01. Juni 2020

Immuntherapie mit Pembrolizumab setzt sich bei verschiedenen onkologischen Indikationen weiter durch

Die Jahrestagung der American Society of Clinical Oncology 2020, die aufgrund der Coronavirus-Pandemie ausschließlich virtuell stattfand (ASCO20 Virtual), brachte wieder eine Vielzahl neuer Erkenntnisse zur Behandlung mit Immuncheckpoint-Inhibitoren bei unterschiedlichen Tumorentitäten - bis hin zu echten Therapiedurchbrüchen mit dem Potential, den Behandlungsstandard zu ändern. In einem Symposium von MSD, das im Rahmen des Formats ASCO Direct™ anlässlich des ASCO20 Virtual unter der Leitung von Prof. Dr. Jens Bedke, Tübingen, stattfand, wurden vielversprechende neue Studiendaten zum PD-1-Inhibitor Pembrolizumab (KEYTRUDA®) im Hinblick auf das fortgeschrittene Nierenzellkarzinom (mRCC), das metastasierte Kolorektalkarzinom (mCRC) mit ausgeprägter Mikrosatelliteninstabilität (MSI-H) und das triple-negative Mammakarzinom (TNBC) zusammengefasst.

mRCC: Immunonkologische Kombinationstherapien im Aufwind

Tumoren verfügen über 2 entscheidende Mechanismen, um ihr Wachstum im Organismus zu unterstützen und körpereigenen Schutzmechanismen zu entgehen, konstatierte Bedke. Erstens aktivieren sie Prozesse, mit deren Hilfe sie der Zerstörung durch das Immunsystem entgehen, und zweitens induzieren sie die Angiogenese. Da liege es nahe, beide Mechanismen in einem therapeutischen Ansatz gemeinsam zu hemmen – speziell beim RCC mit seinem hohen Vaskularisierungsgrad –, um die bestmögliche antitumorale Wirksamkeit zu zielen.

Dass dieser Ansatz Erfolg verspricht, ist nicht zuletzt daran abzulesen, dass die Europäische Fachgesellschaft für Urologie (EAU) die Kombination aus dem PD-1-Inhibitor Pembrolizumab und dem antiangiogen wirkenden Tyrosinkinase-Inhibitor (TKI) Axitinib als Erstlinien-Therapiestandard beim mRCC aller Risikogruppen empfiehlt. Aktuelle Studiendaten vom ASCO20 Virtual untermauern laut Bedke die große Bedeutung des kombinierten Einsatzes von Checkpoint-Inhibition und Antiangiogenese beim mRCC.

So ergab ein Update der offenen Phase-III-Studie KEYNOTE-426, die Pembrolizumab/Axitinib gegen den früheren Therapiestandard Sunitinib testet, nach einem medianen Follow-up von 23 Monaten „weiterhin eine konsistente Verbesserung“ des progressionsfreien (PFS; HR=0,71; $p<0,0001$) und des Gesamtüberlebens (OS; HR=0,68; $p<0,001$) zugunsten der Kombinationsbehandlung ([Abstract 5001](#)). Als bedeutend sieht Bedke an, dass neben der überlegenen Gesamtansprechrate (ORR) von 60% (vs. 40% unter Sunitinib) der Anteil der kompletten Remissionen (CR) unter der Kombination mit 9% gegenüber der Ursprungsanalyse noch weiter angestiegen ist. Zudem konnte gezeigt werden, dass Patienten, die eine Tumorschrumpfung von mind. 80% aufwiesen, ein ebenso gutes OS erreichten wie Patienten mit einer CR nach RECIST v1.1-Kriterien. „Solche Patienten haben beinahe horizontale Überlebenskurven“, sagte Bedke. Insgesamt konnte die Bedeutung der Kombination Pembrolizumab/Axitinib als Therapiestandard für zuvor unbehandelte Patienten mit fortgeschrittenen RCC somit bestätigt werden. Ein weiteres ASCO-Highlight aus Bedkes Sicht waren die Daten einer Phase-II-Studie, die für eine andere Immunonkologie-TKI-Kombination, nämlich Pembrolizumab/Lenvatinib, beim mRCC nach Versagen einer vorherigen PD-1/PD-L1-Inhibition eine vielversprechende Anti-Tumoraktivität mit hohen Ansprechraten von 55% und einem medianen PFS von fast 12 Monaten nachgewiesen hatte ([Abstract 5008](#)). Die aktuell laufende Studie KEYNOTE-581 evaluiert diese Kombination nun im Erstliniensetting, berichtete Bedke. Als hoffnungsvoll für

die Zukunft bezeichnet Bedke auch die Daten einer Phase-II-Studie mit dem HIF-2 α -Inhibitor MK-6482 bei Patienten mit Von-Hippel-Lindau-Syndrom, der zu einer Stabilisierung der Erkrankung und Tumorschrumpfung bei guter Verträglichkeit geführt hatte ([Abstract 5003](#)). Der neue Inhibitor wird nun in einer Phase-III-Zweitlinienstudie beim mRCC gegen Everolimus getestet.

Therapiedurchbruch beim MSI-H CRC

Eines der Top-Highlights beim ASCO20 Virtual im Bereich gastrointestinaler Tumoren stellte Prof. Dr. Thomas Seufferlein, Ulm, vor: die KEYNOTE-177-Studie zum Einsatz einer Erstlinien-Monotherapie mit Pembrolizumab bei Patienten mit CRC mit hoher Mikrosatelliteninstabilität bzw. Mismatch-Repair-Defizienz (MSI-H/dMMR). Prof. Dr. Thierry André, Paris, Frankreich, hatte die Daten zum ersten primären Studienendpunkt, dem PFS, in der Plenary Session des Kongresses vorgestellt ([Abstract LBA4](#)). Wie Seufferlein berichtete, zeigte sich bei den MSI-H-Tumoren unter dem Einfluss des PD-1-Inhibitors im Vergleich zu einer Standard-Chemotherapie ein signifikanter und klinisch relevanter Vorteil hinsichtlich des PFS bei gleichzeitig deutlich überlegenem Sicherheitsprofil, was den Weg ebnet zu einem neuen Therapiestandard bei dieser Subgruppe der CRC.

Wie Seufferlein berichtete, erhielten gut 300 behandlungsnaive Patienten mit MSI-H CRC im Stadium IV entweder Pembrolizumab oder eine Chemotherapie nach Wahl des Prüfarztes (mFOLFOX oder FOLFIRI \pm Bevacizumab oder Cetuximab). Koprimäre Studienendpunkte waren das PFS nach RECIST v1.1-Kriterien, ermittelt in einem zentralen Review, sowie das OS. Seufferlein betonte, dass die Studienpopulation, die überwiegend Kaukasier umfasst, „sehr repräsentativ für die Therapierealität in Europa“ sei, was die Aussagekraft für Deutschland noch erhöhe.

Nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 32,4 Monaten betrug das mediane PFS 16,5 Monate im Pembrolizumab-Arm gegenüber 8,2 Monaten unter der Chemotherapie (HR=0,60; p=0,0002). Nach 24 Monaten lebte noch rund die Hälfte der Patienten (48%) der Immuntherapie-Gruppe progressionsfrei, dagegen nur 19% der Patienten im Chemotherapie-Vergleichsarm. Seufferlein wies darauf hin, dass sich der Vorteil zugunsten von Pembrolizumab erst nach einer Behandlungsdauer von rund 6 Monaten zeigte, während in den ersten Behandlungsmonaten die Chemotherapie leicht überlegen war. Unter dem Einfluss des Checkpoint-Inhibitors sprachen auch mehr Patienten auf die Behandlung an (ORR 43,8% vs. 33,1%, davon 11,1% vs. 3,9% CR und 32,7% vs. 29,2% PR) und die Response hielt länger an (83% vs. 35% nach 24 Monaten) – nach Ansicht von Seufferlein „ein deutlicher Vorteil“ zugunsten des Checkpoint-Inhibitors. Auch das Nebenwirkungsprofil von Pembrolizumab sei mit 22% vs. 66% Nebenwirkungen ab Grad 3 im Vergleich zur Chemotherapie sehr günstig. Immunvermittelte Nebenwirkungen könnten auftreten, doch auch diese seien eher geringgradig. „Das ist alles schön im Rahmen“, so Seufferlein. Für Seufferlein steht „mit Fug und Recht“ fest, dass Pembrolizumab den zukünftigen Behandlungsstandard bei MSI-H mCRC darstellen wird, wenngleich auch noch Fragen für die Forschung offen seien.

Chemoimmuntherapie verlängert PFS beim PD-L1-positiven TNBC

Ein weiterer Höhepunkt beim virtuellen ASCO-Kongress, der ebenfalls das Potential besitzt, in Zukunft eine neue Standardtherapie zu werden, waren die Ergebnisse der KEYNOTE-355-Studie zur Erstlinientherapie mit Pembrolizumab beim fortgeschrittenen TNBC in Kombination mit verschiedenen Chemotherapiepartnern. In der beim ASCO vorgestellten Phase-III-Studie verlängerte der Checkpoint-Inhibitor in Kombination mit einer Chemotherapie das mediane PFS bei Patientinnen mit einem PD-L1-hochexprimierenden Tumor (Combined Positive Score (CPS) \geq 10) signifikant und klinisch relevant, aber auch Patientinnen mit einem geringeren CPS profitierten ([Abstract 1000](#)).

Wie Frau Prof. Dr. Nadia Harbeck, München, berichtete, besitzt die Immuntherapie bereits einen Stellenwert beim mTNBC und eine Kombination aus Checkpoint-Inhibitor und Chemotherapie ist bei PD-L1-positiven Tumoren bereits zugelassen. In der KEYNOTE-355-Studie waren allerdings – im Gegensatz zu anderen Studien – auch Patientinnen eingeschlossen, die nach kurativ intendierter Behandlung bereits binnen 6 Monaten ein Rezidiv entwickelt hatten. Die Patientinnen erhielten nach einer 2:1-Randomisierung entweder Pembrolizumab/Chemotherapie oder Placebo/Chemotherapie über bis zu 35 Zyklen von Pembrolizumab bzw. Placebo oder bis zum Auftreten inakzeptabler Toxizität oder bis zum Krankheitsprogress.

Nach einem medianen Follow-up von rund 26 Monaten verbesserte die Chemoimmuntherapie das mediane PFS

bei Patientinnen mit einem CPS ≥ 10 signifikant und klinisch relevant von 5,6 Monaten unter alleiniger Chemotherapie auf 9,7 Monate (HR=0,65; p=0,0012). Auch bei Tumoren mit einem CPS ≥ 1 wurde eine Verbesserung des medianen PFS von 5,6 Monate auf 7,6 Monate beobachtet (HR=0,74; p=0,0014), doch wurde aufgrund der vordefinierten statistischen Kriterien der Studie die Signifikanzgrenze knapp verfehlt. In der Intention-to-treat-Population war das mediane PFS ebenfalls (auch hier nicht-signifikant) verlängert, von 5,6 auf 7,5 Monate (HR=0,82). „Es war immer noch ein Vorteil für Pembrolizumab zu sehen, aber der Vorteil nimmt ab, wenn der Tumor weniger immunogen wird“, erklärte Harbeck. Der PFS-Vorteil zugunsten der Pembrolizumab-basierten Therapie zeigte sich konsistent über alle vordefinierten Patientinnen-Subgruppen hinweg.

Unter der Chemoimmuntherapie traten bei 68,1% der Patientinnen Nebenwirkungen ab Grad 3 auf (2 Todesfälle) gegenüber 66,9% unter Chemotherapie + Placebo (0 Todesfälle). Immunvermittelte Nebenwirkungen von Grad 3-4 und Infusionsreaktionen wurden bei 5,5% der Patientinnen im Chemoimmuntherapie-Arm dokumentiert. Das Sicherheitsprofil entsprach damit bisherigen Daten. „Da gab es nichts, was wir nicht schon wussten“, so Harbeck.

Für Harbeck stellt KEYNOTE-355 eine „extrem wichtige Studie“ dar, die den Stellenwert der Immuntherapie weiter untermauert, zumal der in dieser Studie erreichte PFS-Vorteil – auch im Vergleich zu anderen Studien – sehr ausgeprägt war.

Dr. rer. nat. Claudia Schöllmann

Quelle: MSD-Symposium „Immunonkologische Therapien heute und morgen“ im Rahmen des Formats ASCO DirectTM (www.asco-direct.de) anlässlich des virtuellen ASCO-Jahreskongresses 2020 (ASCO20 Virtual)