

04. Juni 2019

---

## Metastasiertes klarzelliges RCC: Frontline-Therapie mit Pembrolizumab + Axitinib verbessert Überleben gegenüber Sunitinib auch bei intermediärem/ungünstigem Risikoprofil und Tumoren mit sarkomatoiden Anteilen

**Die Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen klarzelliges Nierenzellkarzinoms (mRCC) mit der Kombination aus dem Checkpoint-Inhibitor Pembrolizumab und dem Tyrosinkinaseinhibitor (TKI) Axitinib geht im Vergleich zu einer Behandlung mit dem TKI Sunitinib bei Patienten mit einem Überlebensbenefit der Patienten einher (1). Nun zeigen aktuelle Daten der KEYNOTE-426-Studie, die Dr. Brian I Rini, Cleveland, OH, USA, bei der 55. ASCO-Jahrestagung in Chicago/IL, USA, präsentierte, dass der Überlebensvorteil auch Patienten betrifft, die ein intermediäres/ungünstiges Risikoprofil nach IMCD-Kriterien aufweisen oder deren Tumor sarkomatoide Anteile aufweist (2,3).**

### **Studienendpunkte: OS und PFS**

In der offenen Phase-III-Studie KEYNOTE-426 erhielten 861 Patienten mit zuvor unbehandeltem klarzelligem RCC im Stadium IV nach 1:1 Randomisierung entweder Pembrolizumab (KEYTRUDA®)(200 mg) i.v. alle 3 Wochen plus Axitinib (5 mg) oral 2x täglich (n=432) oder den TKI Sunitinib (50 mg) oral einmal täglich, jeweils in den ersten 4 Wochen jedes 6-Wochen-Zyklus (n=429). Die Behandlung wurde bis zum Fortschreiten der Erkrankung, inakzeptabler Toxizität oder Studienabbruch weitergeführt. Die primären Studienendpunkte waren das Gesamtüberleben (OS) und das progressionsfreie Überleben (PFS) nach RECIST 1.1-Kriterien, ermittelt in einem unabhängigen zentralen Review. Wichtige sekundäre Endpunkte waren die Gesamtansprechrate (ORR) nach RECIST 1.1, die Dauer des Ansprechens (DoR) und die Sicherheit der Behandlung.

### **Handhabbares Sicherheitsprofil**

Eine bereits publizierte Interimsanalyse der KEYNOTE-426-Studie nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 12,8 Monaten hatte ergeben, dass die Kombination Pembrolizumab/Axitinib (P/A) oder Sunitinib-Monotherapie (S) hinsichtlich des OS (HR=0,53; p<0,001) und PFS (HR=0,69; p=0,0001) sowie hinsichtlich der ORR (59,3% vs. 35,7%) überlegen war – bei handhabbarem Sicherheitsprofil (1). Die Kombination P/A ist auf Basis dieser Daten in den USA bereits zur Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen RCC zugelassen, in der EU gibt es bislang noch keine Zulassung in dieser Indikation.

### **Stärkere Tumorschrumpfung unter P/F**

Nun stellte Rini beim ASCO eine Analyse der primären und sekundären Endpunkte vor, die sich zum einen auf eine vordefinierte gemischte Gruppe von Patienten bezog, die ein intermediäres/ungünstiges Risikoprofil nach IMCD-Kriterien aufwies (n=592, davon 295 P/A und 298 S) und zum anderen auf Patienten, deren Karzinome sarkomatoide Anteile hatten (n=105, davon 51 P/A und 54 S) (2,3). Zudem sollte das Ausmaß der Tumorschrumpfung unter dem Einfluss von P/A vs. S in der Gesamtpopulation der Patienten ermittelt werden. Wie Rini im Rahmen einer Oral Abstract Session beim ASCO berichtete, führte P/F zu einer deutlich stärkeren Tumorschrumpfung als S. 42% der Patienten erreichten unter P/A eine Schrumpfung der Tumoreläsionen um

mindestens 60% gegenüber 16% unter S. Bei 17% der Patienten unter P/A, doch nur bei 6% unter S schrumpfte der Tumor sogar um mindestens 80%. Zudem war unter P/A häufiger ein tiefes Ansprechen auf die Behandlung festzustellen mit 9% kompletten Remissionen (CR) der Tumorkläsionen gegenüber 3% unter S.

### **Längeres OS unter P/A**

Wir Rini betonte, zeigen die aktuellen Daten zudem, dass der Überlebensvorteil von P/A gegenüber S, der für die Intention-to-Treat (ITT)- Population gezeigt worden war (1), auch Patienten betrifft, die ein intermediäres/ungünstiges Risikoprofil nach IMCD-Kriterien aufweisen. In der aktuellen Analyse verbesserte P/A bei Patienten mit intermediärem/ungünstigem Risikoprofil das OS im Vergleich zu S signifikant (HR 0,52; 95%-KI: 0,37-0,74; 12-Monats-OS 87% gegenüber 71%), ebenso das PFS (HR=0,67; 95%-KI: 0,53-0,85; 12-Monats-PFS 56% vs. 40%, medianes PFS 12,6 vs. 8,2 Monate) sowie die ORR (55,8% vs. 29,5%) Die CR-Raten in dieser Patientenpopulation betragen 4,8% unter P/A gegenüber 0,7% unter S.

### **Längeres PFS unter P/A**

Auch Patienten, deren Karzinome sarkomatoide Merkmale aufwiesen, profitierten laut Rini von P/A. Unter dem Einfluss der Kombination war das PFS im Vergleich zu S signifikant verlängert (HR=0,54, 95%-KI: 0,29-1,00; Median nicht erreicht vs. 8,4 Monate unter S, 12-Monats-PFS-Rate 57% vs. 26%). Hinsichtlich des OS zeigte sich ebenfalls der Vorteil der Kombinationstherapie gegenüber S mit einer HR von 0,58 (95%-KI: 0,21-1,59), gleichbedeutend mit einer 42%igen Reduktion des Mortalitätsrisikos. Das mediane OS war in beiden Behandlungsarmen noch nicht erreicht. Vorteile zugunsten von P/A wurden auch für die ORR (58,8% vs. 31,5%) und die Tiefe das Ansprechens dokumentiert (CR-Raten 11,8% unter P/A vs. 0% unter S).

### **P/A neuer Behandlungsstandard in der Erstlinie**

Rini und Kollegen schließen aus den aktuellen Auswertungen der KEYNOTE-426-Studie, dass der dokumentierte Überlebensbenefit für Patienten mit mRCC unter einer Behandlung mit P/A im Vergleich zu S auch für die Subgruppen der Patienten mit intermediärem/ungünstigem Risikoprofil und Patienten mit Tumoren mit sarkomatoiden Anteilen zutrifft. Die Therapieergebnisse für diese beiden Subgruppen waren konsistent mit den Daten für die Gesamtpopulation der Patienten mit mRCC. „Der OS-, PFS- und ORR-Benefit betraf alle IMCD-Risikokategorien und eine substanzielle Aktivität fand sich auch bei den Studienteilnehmern mit sarkomatoidem RCC,“ erklärte Rini. Sein Fazit: Pembrolizumab + Axitinib wird ein neuer Behandlungsstandard für die Erstlinientherapie des fortgeschrittenen klarzelligen RCC.

CS

Quelle: ASCO 2019

#### **Literatur:**

(1) Rini BI et al. Pembrolizumab plus Axitinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med* 2019; 380: 1116-1127.

(2) Rini BI et al. Pembrolizumab (pembro) plus axitinib (axi) versus sunitinib as a front-line therapy for metastatic renal cell carcinoma (mRCC): Outcomes in the combined IMDC intermediate/poor risk and sarcomatoid subgroups of the phase 3 KEYNOTE-426 study. *J Clin Oncol* 37, 2019 (suppl; [abstr 4500](#)).

(3) Rini BI. Vortrag bei der Oral Abstract Session „Genitourinary (Nonprostate) Cancer“ im Rahmen der 55. ASCO-Jahrestagung am 3. Juni 2019 in Chicago/IL, USA.