

27. Juni 2019

Nierenzellkarzinom: Pembrolizumab/Axitinib-Kombination ist Sunitinib signifikant überlegen

Die neue Substanzkombination ist ein möglicher Kandidat für einen neuen Therapiestandard des fortgeschrittenen oder metastasierten Nierenzellkarzinoms (RCC). Das legen Daten der Studie KEYNOTE-426 nahe (1).

Verbesserung von OS, PFS und ORR

Die zulassungsrelevante Phase-III-Studie evaluierte die Wirksamkeit und Sicherheit der Kombination aus dem Programmed Cell Death 1 (PD-1)-Antikörper Pembrolizumab (Keytruda[®], 200 mg i.v. alle 3 Wochen) und dem Tyrosinkinaseinhibitor (TKI) Axitinib (Inlyta[®], 5 mg oral 2x/d) zur Erstlinientherapie verglichen mit dem TKI Sunitinib (50 mg oral 1x/d für 4 Wochen gefolgt von 2 Wochen Pause). 861 Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem RCC (Stadium IV) waren eingeschlossen. Die Ergebnisse der ersten Zwischenanalyse stellte Prof. Dr. Axel S. Merseburger, Lübeck, in Hamburg vor: Erstmals konnte für eine RCC-Kombinationsbehandlung eine Verbesserung sowohl des Gesamt- (OS) und progressionsfreien Überlebens (PFS) als auch der objektiven Ansprechrates (ORR) im Vergleich zu Sunitinib demonstriert werden.

Reduktion des Progressionsrisikos

Das OS zeigte sich nach einem medianen Follow-up von 12,8 Monaten um 47% verbessert ($p < 0,0001$). Nach 12 Monaten waren 89,9% unter der Kombination und 78,3% unter der Monotherapie noch am Leben; nach 18 Monaten waren es 82,3% versus 72,1%. Das mediane Überleben wurde in beiden Armen noch nicht erreicht. Das Progressionsrisiko verringerte sich um 31% ($p = 0,0001$); das mediane PFS lag bei 15,1 Monaten versus 11,1 Monate. Die ORR betrug 59,3% versus 35,7%; bei 6% versus 2% kam es zu einer Komplettremission, bei 54% versus 34% zu einer partiellen Remission. Die mediane Ansprechdauer wurde im Kombinationsarm noch nicht erreicht, im Vergleichsarm lag sie bei 15 Monaten. „Der Benefit war in allen Subgruppen statistisch signifikant“, erklärte Merseburger. Die Ergebnisse für OS, PFS und ORR waren über alle Risikogruppen (günstig, intermediär, ungünstig – gemäß Risikoscore des International Metastatic RCC Database Consortium (IMDC) – konsistent und zeigten sich unabhängig von der PD-L1-Expression mit einem Combined Positive Score (CPS) < 1 und ≥ 1 .

Häufigste Nebenwirkung: Hypothyreose

Im Sicherheitsprofil waren beide Therapiegruppen vergleichbar. Nebenwirkungen von Grad 3-5 wurden bei 63% (Kombination) und 58% (Monotherapie) beobachtet und führten bei 26% und 10% zum Therapieabbruch. Die häufigsten unerwünschten Ereignisse in beiden Therapiearmen waren Hypertonie (22% und 19%) sowie eine erhöhte Alaninaminotransferase (ALT) im Kombinationsarm (13%). Immunvermittelte Nebenwirkungen traten bei 51% und 36% auf, am häufigsten waren Hypothyreose mit 35% und 32% sowie Hyperthyreose mit 13% im Kombinationsarm.

Michael Koczorek

Quelle: Symposium „Neue Kombinationstherapien beim fortgeschrittenen Nierenzellkarzinom“, Nordkongress Urologie 2019, 14.06.2019, Hamburg; Veranstalter: MSD

Literatur:

(1) Rini B et al., *N Engl J Med* 2019; 380: 1116-1127.