

04. Juni 2018

Pembrolizumab-Monotherapie in der Erstlinie zeigt beim fortgeschrittenen klarzelligen Nierenzellkarzinom erfolgversprechende Ansprechraten

Die Monotherapie mit dem Immuncheckpoint-Inhibitor Pembrolizumab (KEYTRUDA®) ist bei therapienaiven Patienten mit fortgeschrittenem klarzelligen Nierenzellkarzinom (RCC) hochwirksam. In der offenen, einarmigen Phase-II-Studie KEYNOTE-427 lag die objektive Ansprechraten unter dieser Erstlinientherapie bei 38%, bei Patienten mit PD-L1-positiven Tumoren (kombinierter positiver Score, CPS \geq 1) sogar bei 50%, wie Prof. David F. McDermott, Boston/MA, USA, in einer Oral Abstract Session im Rahmen der 54. ASCO-Jahrestagung in Chicago/IL, USA, berichtete (1).

Während der klinische Benefit einer PD-1-Inhibitor-basierten Kombinationstherapie als Erstlinientherapie beim fortgeschrittenen klarzelligen RCC bereits gezeigt werden konnte, gibt es bisher kaum Daten zur klinischen Wirksamkeit einer alleinigen Therapie mit einem PD-1-Inhibitor bei diesem Patientenkollektiv. Die offene einarmige Phase-II-Studie KEYNOTE-427 untersucht Wirksamkeit und Sicherheit einer Pembrolizumab-Monotherapie als Erstlinienbehandlung bei Patienten mit fortgeschrittenem klarzelligen (Kohorte A, n=110) und nicht klarzelligen RCC (Kohorte B, n=164). Auf dem ASCO wurden nun erste Ergebnisse aus Kohorte A präsentiert (1, 2).

Die Patienten, die einen Performance-Status von mind. 70% haben müssen, erhalten alle 3 Wochen 200 mg Pembrolizumab i.v. für 2 Jahre oder bis zur bestätigten Krankheitsprogression, inakzeptabler Toxizität oder dem Ausscheiden aus der Studie auf Patientenwunsch. Primärer Endpunkt der Studie ist die objektive Ansprechraten (ORR) im unabhängigen zentralen Review gemäß RECIST v1.1. Sekundäre Endpunkte sind unter anderem die Dauer des Ansprechens, das progressionsfreie Überleben (PFS) und das Gesamtüberleben (OS) sowie die Sicherheit und Verträglichkeit.

Das mediane Alter lag bei 64 Jahren, 78,2% der Patienten waren Männer, 37,3% hatten ein günstiges, 47,3% ein intermediäres und 15,5% ein ungünstiges Risikoprofil gemäß den Kategorien des International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium (IMDC). Nach einem medianen Follow-Up von 21,1 Monaten (Datenschnitt 12. März 2018) hatten 61 Patienten die Behandlung abgebrochen, meist wegen Krankheitsprogress, 49 Patienten wurden weiterbehandelt. Im unabhängigen zentralen Review lag die ORR bei 38,2% (n=42; 95%-KI: 29,1-47,9%) mit 3 kompletten Remissionen (2,7%) und 39 partiellen Remissionen (35,5%). Bei 74 Patienten (67,3%) wurde eine Tumorreduktion dokumentiert, bei 16 sogar Tumorschrumpfung um mind. 80% und bei 8 Patienten um 100%. 74,8% der Patienten sprachen mindestens 6 Monate auf die Behandlung an, die mediane Dauer des Ansprechens war noch nicht erreicht.

Bei den Patienten mit günstigem Risiko nach IMDC lag die ORR bei 31,7%, bei denjenigen mit intermediärem oder ungünstigem Risikoprofil bei 42,0%. Besonders gut sprachen die Patienten auf den Immuncheckpoint-Inhibitor an, die PD-L1-positiv waren – definiert als CPS \geq 1. Bei diesen Patienten (n=46) lag die ORR bei 50%, während sie bei den Patienten mit CPS < 1 (n=53) 26,4% betrug. Das mediane PFS für die gesamte Patientenpopulation betrug 8,7 Monate, das mediane OS war noch nicht erreicht.

Bei 80% der Patienten traten therapieassoziierte unerwünschte Ereignisse aller Grade auf. Die häufigsten

Nebenwirkungen der Pembrolizumab-Monotherapie waren Juckreiz (27,3%) Fatigue (24,5%), Diarrhoe (19,1%), Ausschlag (Rash) (15,5%) und Arthralgien (12,7%). 12 Patienten (10,9%) brachen die Behandlung nebenwirkungsbedingt ab, 14 (12,7%) erhielten hochdosierte Steroide. Bei 20 Patienten (30,2%) traten Nebenwirkungen von Grad 3-5 auf, ein Patient hatte eine Grad-5-Pneumonitis. Das Sicherheitsprofil war konsistent mit demjenigen, das von Pembrolizumab bei anderen Tumorentitäten bekannt ist, betonte McDermott (1).

Insgesamt sind die Daten der KEYNOTE-427-Studie zur Effektivität der Pembrolizumab-Monotherapie beim fortgeschrittenen klarzelligen RCC laut McDermott vielversprechend, das Nebenwirkungsprofil handhabbar. Auch die besonders ausgeprägte Aktivität in Patienten-Subgruppen wie Patienten mit intermediärem/ungünstigem Risikoprofil (ORR 42%) und Patienten mit PD-L1-positiven Tumoren (ORR 50%) sei ermutigend (1). „Die Ergebnisse unterstützen die weitere Untersuchung von Pembrolizumab im adjuvanten Setting“, so der Bostoner Onkologe.

red

Quelle: ASCO 2018

Literatur:

(1) McDermott DF Vortrag im Rahmen der Oral Abstract Session „Genitourinary (Nonprostate) Cancer“, ASCO 2018, 03. Juni 2018

(2) McDermott DF et al. Pembrolizumab monotherapy as first-line therapy in advanced clear cell renal cell carcinoma (accRCC): Results from cohort A of KEYNOTE-427. J Clin Oncol 36, 2018 (suppl; abstr 4500)