

06. März 2019

RCC: Kombinationstherapie verbessert Gesamtüberleben

MSD gab kürzlich die Ergebnisse der zulassungsrelevanten Phase-III-Studie KEYNOTE-426 auf dem Genitourinary Cancers Symposium 2019 (ASCO GU), Abstract #543, bekannt. Die Studie untersuchte den PD-1 (anti-programmed cell death 1)-Antikörper Pembrolizumab in Kombination mit dem Tyrosinkinaseinhibitor Axitinib zur Erstlinientherapie des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms (Renal Cell Carcinoma, RCC). Dies ist die erste Kombinationstherapie, die das Gesamtüberleben (OS), das progressionsfreie Überleben (PFS) und die objektive Ansprechrates (ORR) gegenüber Sunitinib signifikant verbesserte. Die Ergebnisse waren über alle IMDCa-Subgruppen hinweg konsistent, einschließlich der Gruppen mit günstigem, intermediärem und ungünstigem Risikoprofil, und unabhängig von der PD-L1-Expression.

Basierend auf den Ergebnissen der KEYNOTE-426-Studie prüft die US-amerikanische Zulassungsbehörde Food and Drug Administration (FDA) im Rahmen eines beschleunigten Prüfverfahrens („priority review“) eine Zulassungserweiterung (supplemental Biologics License Application, sBLA) für Pembrolizumab (KEYTRUDA®) in Kombination mit Axitinib (Inlyta®) zur Erstlinientherapie von Patienten mit fortgeschrittenem RCC.

Behandlungsoption für fortgeschrittenes RCC

„In der Vergangenheit lagen die 5-Jahres-Überlebensraten von Patienten mit fortgeschrittenem RCC unter 10%. Angesichts der Aggressivität dieser Erkrankung und der schlechten Langzeitprognose haben die neuen Überlebensdaten für Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib aus der KEYNOTE-426-Studie das Potenzial einer neuen Behandlungsoption für Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom“, sagte Dr. Thomas Powles, leitender Prüfer der KEYNOTE-426-Studie.

Ergebnisse der ersten Interimsanalyse zeigten, dass Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib das Sterberisiko um 47% reduzierte – und damit das OS gegenüber Sunitinib signifikant verbesserte (HR: 0,53; 95%-KI: 0,38 – 0,74; $p < 0,0001$). Für das PFS, im Rahmen der KEYNOTE-426-Studie ein dualer primärer Endpunkt, verringerte die Pembrolizumab-Kombination das Progressionsrisiko um 31% im Vergleich zu Sunitinib (PFS HR: 0,69, 95%-KI: 0,57–0,84; $p=0,0001$). Das mediane PFS lag bei 15,1 Monaten (95%-KI: 12,6–17,7) für die Kombination von Pembrolizumab mit Axitinib gegenüber 11,1 Monaten (95%-KI: 8,7–12,5) im Sunitinib-Arm.

Studienergebnisse

In der Studie betrug die objektive Ansprechrates (ORR) 59,3% für Patienten, die Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib erhielten (95%-KI: 54,5–63,9) und 35,7% für jene, die mit Sunitinib behandelt wurden (95%-KI: 31,1–40,4) ($p < 0,0001$). Die vollständige Ansprechrates lag unter der Pembrolizumab-Kombinationstherapie im Vergleich zur Sunitinib-Monotherapie bei 5,8% ($n=25$) und bei 1,9% ($n=8$) und die partielle Ansprechrates bei 53,5% ($n=231$) im Vergleich zu 33,8% ($n=145$). Die mediane Ansprechdauer wurde im Pembrolizumab-Kombinations-Arm nicht erreicht (Spanne: 1,4+ bis 18,2+ Monate), im Sunitinib-Arm betrug sie 15,2 Monate (Spanne: 1,1+ bis 15,4+ Monate). Die Ergebnisse für das OS, das PFS und die ORR waren über alle IMDC-Risikogruppen hinweg konsistent und wurden unabhängig von der PD-L1-Expression gesehen. Das beobachtete Profil der unerwünschten Ereignisse entsprach den bekannten Profilen von Pembrolizumab und Axitinib. Die Inzidenz von erhöhten Leberwerten vom Grad 3 oder 4 für die Kombination von Pembrolizumab und Axitinib war

höher als vorher für jede der beiden Substanzen als Monotherapie beobachtet.

Überlegenheit gegenüber Sunitinib

„Diese Daten bauen auf die Wirkung des jeweiligen Wirkstoffs Pembrolizumab und Axitinib als Monotherapie auf und zeigen erstmals, dass ein Therapieschema für Nierenzellkarzinom das Gesamtüberleben, das progressionsfreie Überleben und die objektive Ansprechrate gegenüber Sunitinib verbesserte. Vor allem aber bieten sie Patienten mit dieser aggressiven Form von Nierenkrebs eine möglicherweise neue Behandlungsoption in der Erstlinie“, sagte Dr. Brian Rini, Erstautor der Publikation zur KEYNOTE-426-Studie.

Studiendesign und Studiendaten der KEYNOTE-426-Studie

Die randomisierte 2-armige Phase-III-Studie KEYNOTE-426 untersucht die Sicherheit und Wirksamkeit von Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib zur Erstlinientherapie des fortgeschrittenen oder metastasierenden RCC im Vergleich zur Monotherapie mit Sunitinib. Die dualen primären Endpunkte der Studie waren das OS und das PFS. Zu den wichtigsten sekundären Endpunkten zählten ORR, Sicherheit, Ansprechdauer, PFS nach 12, 18 und 24 Monaten sowie OS nach 12, 18 und 24 Monaten. Die primären Wirksamkeitsendpunkte wurden basierend auf der Tumor-PD-L1-Expression mit einem kombinierten positiven Score (Combined Positive Score, CPS) < 1 (n=325) und ≥ 1 (n=497) weiter evaluiert. Die 861 Patienten der Studie, bei denen ein günstiges, intermediäres oder ungünstiges Risikoprofil anhand der IMDC-Kriterien ermittelt wurde (n=269, n=484 bzw. n= 08), wurden randomisiert einer der beiden Therapien zugeordnet: entweder Pembrolizumab 200 mg intravenös alle 3 Wochen plus Axitinib 5 mg oral 2x täglich für bis zu 24 Monate (n=432) oder Sunitinib 50 mg oral 1x täglich für 4 Wochen gefolgt von einer 2-wöchigen Behandlungspause (n=429).

Bei der ersten Interimsanalyse war das Gesamtüberleben nach einem medianen Follow-up von 12,8 Monaten im Pembrolizumab-Kombinations-Arm signifikant länger als im Sunitinib-Arm (HR: 0,53; 95%-KI: 0,38–0,74; $p < 0,0001$). Die geschätzten Überlebensraten nach 12 Monaten betragen 89,9% (95%-KI: 86,4–92,4) unter der Kombinationstherapie mit Pembrolizumab im Vergleich zu 78,3% (95%-KI: 73,8–82,1) unter Sunitinib-Monotherapie; die geschätzten Überlebensraten nach 18 Monaten lagen bei 82,3% (95%-KI: 77,2–86,3) bzw. 72,1% (95%-KI: 66,3–77,0). Das mediane Überleben wurde in keiner der Gruppen erreicht. Das PFS war ebenfalls im Pembrolizumab-Kombinations-Arm signifikant länger als im Sunitinib-Arm (HR: 0,69; 95%-KI: 0,57–0,84; $p = 0,0001$). Die PFS-Rate nach 12 bzw. 18 Monaten lag unter der Kombinationstherapie mit Pembrolizumab bei 59,6% bzw. 41,1% gegenüber 46,2% bzw. 32,9% unter Sunitinib. Das mediane PFS betrug 15,1 Monate (95%-KI: 12,6–17,7) im Pembrolizumab-Kombinations-Arm verglichen mit 11,1 Monaten (95 %-KI: 8,7–12,5) im Sunitinib-Arm.

Eine Analyse des OS, basierend auf den Patientensubgruppen, zeigte konsistente Ergebnisse über alle IMDC-Risikogruppen (günstig, intermediär und ungünstig) hinweg (HR: 0,64; 95%-KI: 0,24–1,68; HR: 0,53; 95%-KI: 0,35–0,82 bzw. HR: 0,43; 95%-KI: 0,23–0,81) und unabhängig von der PD-L1-Expression mit einem kombinierten positiven Score (Combined Positive Score, CPS) < 1 (HR: 0,59; 95%-KI: 0,34–1,03) und PD-L1 CPS ≥ 1 (HR: 0,54; 95%-KI: 0,35–0,84).

Auch beim PFS waren die Ergebnisse konsistent über die genannten IMDC-Risikogruppen hinweg (HR: 0,81; 95%-KI: 0,53–1,24, HR: 0,70; 95%-KI: 0,54–0,91 bzw. HR: 0,58; 95%-KI: 0,35–0,94) sowie für Tumoren, die PD-L1 mit einem CPS < 1 exprimieren (HR: 0,87; 95%-KI: 0,62–1,23) und PD-L1 CPS ≥ 1 (HR: 0,62; 95%-KI: 0,47–0,80). Subgruppenanalysen wurden nicht in Hinblick auf Multiplizität adaptiert.

Nebenwirkungen

Nebenwirkungen (Treatment-related Adverse Events, TRAE) vom Grad 3 bis 5 traten bei 62,9% der 429 der Patienten im Pembrolizumab-Kombinations-Arm und bei 58,1% der 425 Patienten im Sunitinib-Arm auf. Nebenwirkungen, die zu einem Absetzen eines der Wirkstoffe führten, traten bei 25,9% der Patienten im Pembrolizumab-Kombinations-Arm und bei 10,1% der Patienten im Sunitinib-Arm auf. Insgesamt 8,2% der Patienten setzten sowohl Pembrolizumab als auch Axitinib ab. Die häufigsten Grad 3 bis 5 Nebenwirkungen (mit einer Inzidenz von $\geq 10\%$) waren Hypertonie (22,1%) und erhöhte Alaninaminotransferase (ALT) (13,3%) im

Pembrolizumab- Kombinations-Arm und Hypertonie (19,3%) im Sunitinib-Arm.

Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse und Infusionsreaktionen jeglichen Schweregrads traten unter der Kombination bei 51,3% sowie unter Sunitinib-Monotherapie bei 36,2% der Patienten auf. Die häufigsten immunvermittelten unerwünschten Ereignisse (mit einer Inzidenz von $\geq 10\%$) waren Hypothyreose (35,4%) und Hyperthyreose (12,8%) im Pembrolizumab-Kombinations-Arm und Hypothyreose (31,5%) im Sunitinib-Arm. Behandlungsbedingte Todesfälle traten bei 4 Patienten im Pembrolizumab-Kombinations-Arm (je ein Fall von Myasthenia gravis, Myokarditis, nekrotisierende Fasziiitis, Pneumonitis) und bei 7 Patienten im Sunitinib-Arm (akuter Myokardinfarkt, Herzstillstand, fulminante Hepatitis, gastrointestinale Blutung, intrakranielle Blutung, Progression einer malignen Neoplasie, Pneumonie; jeweils n=1) auf.

Quelle: MSD