

05. Juni 2017

Epacadostat in Kombination mit Pembrolizumab bei Patienten mit vorbehandeltem Urothelkarzinom sicher einsetzbar – Ergebnisse einer Phase-I/II-Studie

Im Rahmen des 53. Jahreskongress der American Society of Clinical Oncology (ASCO) in Chicago/IL, USA, wurden in verschiedenen Sessions Teilergebnisse der offenen Phase I/II-Studie KEYNOTE-037 vorgestellt, die die Sicherheit und Wirksamkeit einer Kombinationstherapie mit dem Checkpoint-Inhibitor Pembrolizumab und Epacadostat, einem Hemmstoff des Enzyms Indolamin 2,3-Dioxygenase 1 (IDO1), evaluiert. IDO1 ist ein Tryptophan-katabolisierendes Enzym, das Immuntoleranz induziert, indem es T-Zellen im Tumor-Microenvironment supprimiert und die Tumorzellen so vor einem Zugriff des körpereigenen Immunsystems schützt. In einer Oral Abstract Session wurden die vorläufigen Ergebnisse der Kombinationsbehandlung bei Patienten mit vorbehandeltem Urothelkarzinom präsentiert (1, 2).

Eingeschlossen in die Studie wurden erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Urothelkarzinom, die zuvor eine Platin-basierte Therapie erhalten hatten, entweder als adjuvante Therapie oder in der metastasierten Situation und noch nicht mit einem Immuncheckpoint-Inhibitor behandelt worden waren.

Nachdem in einer Dosisescalationstudie adäquate Dosierungen für eine Kombination aus Epacadostat (E) und Pembrolizumab (KEYTRUDA®) bei 5 Patienten ermittelt worden waren, wurde anschließend bei 35 Patienten eine Phase-II-Kohorten-Expansionsstudie mit zweimal täglich 100 mg E und 200 mg Pembrolizumab alle 3 Wochen durchgeführt (1). Deren Ergebnisse stellte Dr. David C. Smith, Ann Arbor/MI, USA, beim ASCO im Rahmen einer Oral Abstract Session vor (2).

Die Wirksamkeit der Medikation wurde differenziert nach Patienten, die eine hohe Expression des Liganden PD-L1 aufwiesen (Tumor Proportion Score (TPS) \geq 50%) und Patienten mit TPS < 50%. Alle 40 Patienten gingen in die Analyse ein. Das Ansprechen wurde nach den RECIST 1.1-Kriterien evaluiert; die Sicherheit der Medikation wurde bei allen Patienten ermittelt, die mindestens eine Dosis E plus Pembrolizumab erhalten hatten.

Die auf Basis der vorläufigen Analyse (Datenschnitt 27. Februar 2017) ermittelte Gesamtansprechrates (ORR; komplette und partielle Remissionen) betrug 35% (8% komplette und 28% partielle Remissionen). Wurden auch die Patienten mit einbezogen, die eine Krankheitsstabilisierung aufwiesen (DCR), sprachen 53% der Patienten auf die Behandlung an. Bei den Patienten, die in der metastasierten Situation maximal 1 Platin-basierte Vortherapie erhalten hatten, betrug die ORR 38% und die DCR 59%. Bei 10 von 14 Patienten war das Ansprechen langanhaltend mit einer medianen Ansprechdauer von mehr als 30,6 Wochen, 2 Patienten schlossen die Behandlung protokollgemäß ab und waren zum Zeitpunkt der Analyse noch immer in Remission.

Die häufigsten Nebenwirkungen aller Grade waren Fatigue (33%), Hautausschlag (20%), eine asymptomatisch erhöhte Amylase-Aktivität (13%) und Pruritus (10%). Nebenwirkungen ab Grad 3 wurden bei 23% der Patienten dokumentiert, aber nur Hautausschlag (n=3) und Hyperglykämie (n=2) traten bei mehr als einem Patient auf. Insgesamt 3 Patienten brachen die Behandlung wegen eines Grad 3-Hautausschlags, einer Grad 3-COPD-Exazerbation und einer Grad 2-Diarrhoe ab. Laut Smith entsprach die Rate an Nebenwirkungen ab Grad 3 in etwa

denen einer Pembrolizumab-Monotherapie, nur der Grad 3-Hautausschlag war unter der Kombination häufiger.

Smith folgerte aus den vorläufigen Daten der KEYNOTE-037-Studie, dass die Kombinationstherapie aus Epacadostat und Pembrolizumab allgemein gut verträglich und im Vergleich zur anti-PD-1-Monotherapie möglicherweise mit höheren Ansprechraten assoziiert ist. Eine entsprechende Phase-III-Studie, die diese Fragestellung näher beleuchten soll, ist in Planung.

Red.

Quelle: ASCO 2017