

01. Juni 2020

mRCC-Erstlinientherapie: Kombination Pembrolizumab + Axitinib toppt Sunitinib auch im Langzeitverlauf

Der PD-1-Inhibitor Pembrolizumab (KEYTRUDA[®]) ist in Kombination mit dem Tyrosinkinase-Inhibitor (TKI) Axitinib zur Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms (RCC) bei Erwachsenen zugelassen (1). Die zulassungsrelevante KEYNOTE-426-Studie hatte beim klarzelligen RCC unter der Kombination Pembrolizumab/Axitinib im Vergleich zum bisherigen Therapiestandard, dem TKI Sunitinib, einen Überlebensvorteil für die Patienten erbracht (2). Nun wurden beim virtuellen Kongress der ASCO (ASCO20 Virtual) aktualisierte Daten der KEYNOTE-426-Studie mit einer verlängerten minimalen Nachbeobachtungszeit von 23 Monaten vorgestellt. Ergebnis: Der Überlebensbenefit unter Pembrolizumab/Axitinib gegenüber Sunitinib bleibt auch im Langzeitverlauf erhalten (3).

In der offenen Phase-III-Studie KEYNOTE-426 erhielten 861 Patienten mit zuvor unbehandeltem klarzelligen RCC im Stadium IV nach 1:1-Randomisierung entweder Pembrolizumab (200 mg) i.v. alle 3 Wochen + Axitinib (5 mg) oral 2x tägl. (n=432) oder den TKI Sunitinib (50 mg) oral 1x tägl. (n=429), jeweils in den ersten 4 Wochen jedes 6-Wochen-Zyklus. 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 und die Sicherheit der Behandlung. Eine bereits publizierte Interimsanalyse der Studie nach einer minimalen Follow-up-Zeit von 7 Monaten hatte ergeben, dass die Kombination Pembrolizumab/Axitinib der Sunitinib-Monotherapie 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 (2).

Nun stellte Dr. Elisabeth Plimack, Philadelphia, PA, USA, in einer Oral Abstract Session beim ASCO20 Virtual eine aktualisierte Analyse nach einer minimalen Nachbeobachtungszeit von 23 Monaten vor (Datenschnitt 06.01.2020). Auch nach dieser längeren Follow-up-Zeit war die Kombination Pembrolizumab/Axitinib Sunitinib im Hinblick auf das OS signifikant überlegen (HR=0,68; p<0,001) bei einer 24-Monats-OS-Rate von 74% unter der Kombination und 66% unter der Sunitinib-Monotherapie. Unter dem Einfluss der Kombination aus dem Checkpoint-Inhibitor und dem TKI Axitinib war das mediane OS noch nicht erreicht, während es unter Sunitinib 35,7 Monate betrug (3).

Die Überlegenheit der Kombinationstherapie gegenüber Sunitinib zeigte sich auch beim PFS (median 15,4 vs. 11,1 Monate; HR=0,71; p<0,0001) bei einer 24-Monats-PFS-Rate von 38% vs. 27%. 60,2% der Patienten hatten insgesamt auf die Kombinationstherapie angesprochen (darunter 8,8% komplette (CR) und 51,4% partielle Remissionen (PR)) gegenüber 39,9% im Sunitinib-Arm (3,0% CR und 36,8% PR). Der Vorteil von Pembrolizumab/Axitinib war auch über alle Patienten-Subgruppen hinweg nachweisbar und erwies sich im Hinblick auf die verschiedenen untersuchten Wirksamkeitsparameter als weitgehend unabhängig von der Risikoklassifizierung nach IMDC-Kriterien. Lediglich bei den Patienten mit günstigem Risikoprofil war beim OS im Gegensatz zum PFS und zur ORR kein Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen zu erkennen. Plimack führt das darauf zurück, dass in dieser Gruppe wegen des grundsätzlich exzellenten Überlebens erst so wenige OS-Ereignisse eingetreten sind, dass zum Zeitpunkt der Analyse noch keine Unterschiede zwischen Verum- und

Placebo-Arm nachweisbar sind.

Ein exploratorische Post-hoc-6-Monats-Landmark-Analyse ergab zudem, dass ein größeres Ausmaß der Tumorschrumpfung im Pembrolizumab/Axitinib-Arm mit einem besseren OS einherging. Patienten, die unter Pembrolizumab/Axitinib eine Tumorschrumpfung von mind. 80% aufwiesen, erreichten ein ebenso gutes OS wie Patienten mit einer CR nach RECIST v1.1-Kriterien. „Ein solcher Zusammenhang wurde in der Sunitinib-Gruppe nicht beobachtet“, sagte Plimack.

Unter der Behandlung mit Pembrolizumab/Axitinib traten in 66% der Fälle behandlungsassoziierte Nebenwirkungen ab Grad 3 (0,9% Grad 5) auf im Vergleich zu 62,4% unter Sunitinib (1,4% Grad 5). Im Langzeitverlauf wurden in beiden Armen keine neue Sicherheitssignale beobachtet.

Die aktuellen Daten untermauern nach Ansicht von Plimack die Bedeutung der Kombination Pembrolizumab/Axitinib „als Therapiestandard für zuvor unbehandelte Patienten mit fortgeschrittenen RCC.“

Dr. rer. nat. Claudia Schöllmann

Quelle: ASCO20 Virtual

Literatur:

(1) Fachinformation KEYTRUDA[®], aktueller Stand.

(2) Rini BI et al. *N Engl J Med* 2019;380:1116-27.

(3) Plimack E et al. KEYNOTE-426: Pembrolizumab plus axitinib versus sunitinib as first-line therapy for advanced renal cell carcinoma (RCC): Updated analysis of KEYNOTE-426.). ASCO20 Virtual, [Abstract 5001](#) und Oral Presentation.