

01. Juni 2020

mRCC: Pembrolizumab + Lenvatinib zeigen vielversprechende Anti-Tumoraktivität nach Versagen einer Checkpoint-Inhibition

Die Kombination aus einem Tyrosinkinase- und einem Checkpoint-Inhibitor stellt einen neuen Erstlinien-Behandlungsstandard beim fortgeschrittenen/metastasierten Nierenzellkarzinom (RCC) dar. Allerdings ist wenig darüber bekannt, ob eine solche Kombination auch Patienten zugutekommt, die im Vorfeld bereits mit einem PD-1/PD-L1-Inhibitor behandelt wurden und in der Folge einen Progress erlitten. Beim virtuellen Kongress der ASCO (ASCO20 Virtual) wurden Daten einer Phase-II-Studie vorgestellt, die nahelegen, dass dies tatsächlich der Fall sein könnte. Bei Patienten mit metastasiertem klarzelligem Nierenzellkarzinom (mccRCC) nach Versagen einer Checkpoint-Inhibition konnte durch die Kombination aus dem PD-1-Inhibitor Pembrolizumab (KEYTRUDA®) mit dem Tyrosinkinase-Inhibitor (TKI) Lenvatinib eine vielversprechende Anti-Tumoraktivität mit hohen Ansprechraten bei handhabbarem Sicherheitsprofil erreicht werden (1).

Präklinische Untersuchungen hatten bereits gezeigt, dass die Kombination aus Pembrolizumab mit dem Multikinase-Inhibitor Lenvatinib, der VEGFR 1-3, FGFR 1-4, PDGFR α , RET und KIT adressiert, eine bessere antitumorale Aktivität zeigt als die beiden Einzelsubstanzen (2). Die Interimsdaten einer offenen Phase-Ib/II-Studie hatten zudem ergeben, dass bei 30 Checkpoint-Inhibitor-naiven Patienten mit mRCC unter der Kombination eine objektive Ansprechraten (ORR) von 70% und ein medianes progressionsfreies Überleben (PFS) von 20 Monaten erreicht werden konnte (3).

Nun stellte Dr. Ching-Han Lee, New York, NY, USA, die Ergebnisse der Expansionskohorte dieser Studie vor, in die 104 Patienten mit mRCC eingeschlossen wurden, die nach einer vorhergehenden PD-1/PD-L1-Inhibition einen Rückfall erlitten hatten. Die Patienten erhielten 20 mg/Tag Lenvatinib oral + 200 mg Pembrolizumab i.v. an Tag 1 eines 21-tägigen Zyklus. Primärer Endpunkt war die ORR in Woche 24, sekundäre Endpunkte das PFS, das Gesamtüberleben (OS) und die Sicherheit. Alle Patienten waren in einem guten Allgemeinzustand (ECOG-Performance-Status 0 oder 1), hatten in 36% der Fälle ein günstiges, in 42% ein intermediäres und in 22% ein ungünstiges Risikoprofil. PD-L1-positive und PD-L1-negative Tumoren waren in etwa gleich häufig vertreten. Alle Patienten hatten im Vorfeld einen PD-1/PD-L1-Inhibitor erhalten und zwei Drittel der Patienten mindestens eine weitere Therapie.

Wie Lee berichtete, betrug die ORR, ermittelt nach irRECIST-Kriterien, nach 25 Wochen 51% mit 55% partiellen Remissionen (PR) und 36% Krankheitsstabilisierungen (SD). Die mediane Dauer des Ansprechens (DoR) betrug 12 Monate. Bei der großen Mehrzahl der Patienten zeigte sich eine relevante Tumorschrumpfung. Das Ansprechen erwies sich als weitgehend unabhängig davon, ob im Vorfeld zusätzlich zu dem PD-1/PD-L1-Inhibitor noch eine Anti-VEGF-Therapie (ORR 59%) oder ein CTLA4-Inhibitor (ORR 47%) gegeben wurde. Das mediane PFS nach irRECIST betrug 11,7 Monate und nach RECIST v1.1 11,3 Monate mit einem 12-Monats-PFS von 45% bzw. 44%. Die 12-Monats-OS-Rate lag bei 77%. Im Mittel blieben die Patienten gut 8 Monate unter der Therapie mit Pembrolizumab/Lenvatinib.

Bei 99% der Patienten traten Nebenwirkungen aller Grade auf, die in 15% der Fälle zu Dosisunterbrechungen bei mindestens einem der Medikamente und zu Dosisreduktionen überwiegend bei Lenvatinib führten. Die häufigsten behandlungsassoziierten Nebenwirkungen waren Fatigue (53%), Diarrhoe (46%), Proteinurie (39%), Dysphonie

(35%), Hypertonie (34), Nausea (32%) und Stomatitis (32%), die aber überwiegend leichter Natur waren. Es gab 3 Todesfälle, die in Zusammenhang mit der Medikation gebracht wurden.

Lee fasste zusammen, dass die Kombination Pembrolizumab/Lenvatinib bei Patienten mit mRCC nach Versagen einer vorherigen PD-1/PD-L1-Inhibition zu einer vielversprechenden Anti-Tumoraktivität mit hohen Ansprechraten von 55% und einem medianen PFS von 11,7 Monaten führte, wobei alle Patienten-Subgruppen gleichermaßen profitierten. Das Sicherheitsprofil erwies sich als handhabbar und es wurden keine neuen Sicherheitssignale beobachtet. Nun wird die Kombination Pembrolizumab/Lenvatinib in einer Phase-III-Studie im Erstliniensetting beim fortgeschrittenen RCC evaluiert.

Dr. rer. nat. Claudia Schöllmann

Quelle: ASCO20 Virtual

Literatur:

- (1) Lee CH et al. Phase 2 trial of lenvatinib plus pembrolizumab for disease progression after PD-1/PD-L1 immune checkpoint inhibitor (ICI) in metastatic clear cell renal cell carcinoma. ASCO20 Virtual, [Abstract 5008](#) und Oral Presentation.*
- (2) Kato Y et al. PLOS One 2019;14:e0212513.*
- (3) Taylor MN et al. J Clin Oncol 2020;38:1154-63.*