

Onkologie 2021 · 27:168–171

<https://doi.org/10.1007/s00761-020-00891-7>

Angenommen: 11. Dezember 2020

Online publiziert: 5. Januar 2021

© Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von Springer Nature 2021

Christoph Oing^{1,2} · Carsten Bokemeyer¹¹ II. Medizinische Klinik & Poliklinik, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Deutschland² Klinik für Onkologie, Hämatologie und Stammzelltransplantation mit Abteilung für Pneumologie und Mildred Scheel-Nachwuchszentrum HaTriCS4, Universitätsklinikum Eppendorf, Hamburg, Deutschland

Erweiterung der Kombinationsmöglichkeiten in der Erstlinientherapie des metastasierten klarzelligen Nierenzellkarzinoms mit Nivolumab plus Cabozantinib

Ergebnisse der CheckMate-9ER-Studie

Originalpublikation

Choueiri T et al (2020) Nivolumab + cabozantinib vs sunitinib in first-line treatment for advanced renal cell carcinoma: First results from the randomized phase III CheckMate 9ER trial. *Annals of Oncology* 31(suppl_4):S1159. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.08.2257>

Hintergrund. Bislang war Sunitinib der Goldstandard in der ersten Therapielinie zur Behandlung des fortgeschrittenen, metastasierten klarzelligen Nierenzellkarzinoms. Nivolumab und Cabozantinib sind bislang in der zweiten Therapielinie als Einzelsubstanzen zugelassen und haben gute Wirksamkeit. In der CheckMate-9ER-Studie wurden nun beide Substanzen kombiniert gegen Sunitinib randomisiert verglichen.

Methoden. In der randomisierten Studie CheckMate-9ER wurden 651 Patienten mit fortgeschrittenem, metastasiertem Nierenzellkarzinom jeglicher IMDC-Risikogruppe und mindestens einer klarzelligen Komponente entweder mit Sunitinib (Kontrollarm, 50 mg täglich p.o., 4 + 2-Schema) oder der Kombination aus Nivolumab (240 mg alle 2 Wochen i.v.) und Cabozantinib (40 mg täglich p.o.) behandelt. Primärer Endpunkt war das

progressionsfreie Überleben, sekundäre Endpunkte waren das Gesamtüberleben, die Ansprechrate und die Arzneimittelsicherheit sowie die Lebensqualität als explorativer Endpunkt.

Ergebnisse. Nach einer medianen Nachbeobachtung von 18,1 Monaten (Minimum 10,6 Monate) zeigte sich eine hochsignifikante Verbesserung des progressionsfreien Überlebens (PFS; Risikoreduktion für Progress oder Versterben um 49%, $p < 0,0001$). Das mediane radiologische PFS war im Interventionsarm mit 16,6 Monaten vs. 8,3 Monaten (Risikoreduktion für Progression oder Versterben um 49%) im Kontrollarm verdoppelt. Auch für das Gesamtüberleben zeigt sich zu diesem frühen Zeitpunkt bereits eine signifikante Reduktion des Risikos zu versterben um 40% ($p < 0,001$), wobei in keinem Studienarm das mediane Überleben bisher erreicht ist. Auch die Ansprechrate war mit der Kombinationstherapie deutlich besser (55,7% vs. 27,1%) mit einer Rate an Komplettremissionen von 8% bzw. 4,6% zugunsten von Nivolumab/Cabozantinib.

Die Rate höhergradiger Nebenwirkungen war vergleichbar in beiden Studienarmen. Dosisreduktionen aufgrund von Nebenwirkungen des jeweiligen

Tyrosinkinaseinhibitors (TKI) waren in beiden Studienarmen vergleichbar häufig, für Nivolumab nicht zulässig.

Diskussion. Die Kombination aus Nivolumab und Cabozantinib zeigt bereits in der ersten Interimsanalyse eine deutliche Überlegenheit gegenüber dem bisherigen Goldstandard Sunitinib bezüglich aller vorformulierten Endpunkte im direkten Vergleich und stellt damit neben Nivolumab/Ipilimumab, Pembrolizumab/Axitinib und Avelumab/Axitinib eine weitere hoch wirksame Alternative in der Erstlinientherapie des metastasierten, klarzelligen Nierenzellkarzinoms dar.

Kommentar

Die Therapie des metastasierten Nierenzellkarzinoms hat sich in den vergangenen Jahren grundlegend verändert mit einem Wandel von Sequenztherapien verschiedener Einzelsubstanzen hin zur intensivierten Kombinationsbehandlung in der ersten Therapielinie. Nivolumab und Cabozantinib wurden bisher erfolgreich als Einzelsubstanzen in der zweiten Therapielinie beim Nierenzellkarzinom eingesetzt. Mit den Ergebnissen der CheckMate-9ER-Studie

Tab. 1 Klinisch relevante Endpunkte der aktuellen Phase III-Studien zur Erstlinientherapie

| | CheckMate-214 Nivo/Ipi [2] | Keynote-426 Pembro/Axi [3] | Javelin 101 Ave/Axi [4] | CheckMate-9ER Nivo/Cabo [1] |
|----------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|------------------------------------|--|
| FU [Monate] | 25,2 | 12,8 | 13 | 18,1 |
| ORR [%] | 42 | 59,3 | 51,4 | 55,7 |
| CR [%] | 11 | 5,8 | 3,4 | 8,0 |
| PFS [HR, 95 %-KI] | 0,98 (0,79–1,23) | 0,69 (0,57–0,83) | 0,69 (0,58–0,83) | 0,51 (0,41–0,64) |
| OS [HR, 95 %-KI] | 0,68 (0,49–0,95) | 0,59 (0,45–0,78) | 0,80 (0,62–1,03) | 0,60 (0,40–0,89) |

Die klinisch relevantesten Studienergebnisse sind fett gedruckt.

CR complete remission, FU follow up, ORR objective response rate, OS overall survival, PFS progression-free survival

[1] reiht sich die Kombination beider Arzneien nun mit eindrucksvoller Wirksamkeit in die Reihe der erfolgreichen randomisierten Vergleiche neuer immuncheckpointinhibitorbasierter Kombinationsbehandlungen gegenüber dem langjährigen Therapiestandard Sunitinib ein. Die Daten gleich mehrerer randomisierter Phase III-Studien liegen (wenngleich mit unterschiedlich langer Nachbeobachtung) vor und haben bereits zur Zulassung folgender Kombinationsbehandlungen beim metastasierten, klarzelligen Nierenzellkarzinom geführt: CheckMate-214: Nivolumab (Anti-PD-1)/Ipilimumab (Anti-CTLA-4; [2]). Keynote-426: Pembrolizumab (Anti-PD-1)/Axitinib (VEGFR-TKI; [3]). Javelin 101: Avelumab (Anti-PD-L1)/Axitinib (VEGFR-TKI; [4]).

Auch eine Zulassung für die neue Kombination aus Nivolumab/Cabozantinib ist zu erwarten und die Kombination wird seit Neuestem als gleichwertige Erstlinientherapie im aktuellen eUpdate der European Society of Medical Oncology (ESMO)-Leitlinie zum Nierenzellkarzinom empfohlen [5].

Ein direkter Vergleich klinischer Studien ist aufgrund von Unterschieden im Studiendesign, prädefinierten Endpunkten und hierfür ausgewerteten Patientengruppen und der unterschiedlichen Risikogruppenverteilung schwierig. Unbestritten ist allerdings mittlerweile, dass eine frühe Kombinationstherapie vor allem für Patienten mit intermediärem oder ungünstigem IMDC-Risikoprofil (International Metastatic RCC Database Consortium) eine höhere Chance und ein früheres Therapieansprechen bietet und die Kombinationen aus einem

Tyrosinkinaseinhibitor (TKI) und einem Immuncheckpointinhibitor (ICI), Pembrolizumab/Axitinib, Avelumab/Axitinib und Nivolumab/Cabozantinib, das progressionsfreie Überleben signifikant verlängern. Eine Verlängerung des Gesamtüberlebens als klinisch zentraler Studienendpunkt gegenüber einer Therapiesequenz von Einzelsubstanzen wurde bislang für die ICI-Doppelblockade Nivolumab/Ipilimumab und die TKI-ICI-Kombinationen Pembrolizumab/Axitinib und Nivolumab/Cabozantinib gezeigt (gilt für Nivolumab/Ipilimumab nicht für die Patienten mit günstigem IMDC-Risikoprofil). Für Avelumab/Axitinib wurde dieser Vorteil bisher nicht erzielt, weshalb die Kombination z. B. in der *Clinical Practice Guideline* der ESMO bisher nicht erwähnt wird [5], obwohl die Kombination durch die Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA) zugelassen ist. Interessanterweise sind mit der Kombination Avelumab/Axitinib die wenigsten Patienten aufgrund immunvermittelter Nebenwirkungen mit Kortikosteroiden behandelt worden, was gerade in Zeiten der Coronapandemie ein wichtiger Pluspunkt für Avelumab/Axitinib sein könnte, um die Gefahr schwerer COVID-19-Verläufe zu reduzieren.

Als (Uro-)Onkolog*In hat man damit künftig also „die Qual der Wahl“, zumal randomisierte Vergleiche zwischen den verschiedenen Kombinationen aller Voraussicht nach nicht durchgeführt werden. So richtet sich die Auswahl der Erstlinientherapie künftig wohl nach Aspekten wie dem IMDC-Risikoprofil, dem Remissionsdruck, dem zu erwartenden Nebenwirkungsspektrum, der

Verfügbarkeit der Substanzen, aber auch den Präferenzen der Behandler.

Patienten, bei denen eine rasche Remission aufgrund symptomatischer Erkrankungslast ein zentrales Behandlungsziel ist, profitieren wahrscheinlich eher von einer ICI-TKI-Kombination, da eine solche in allen Studien zu einem rascheren Therapieansprechen i.S. einer frühen Divergenz der Progressionsfreiheit im Vergleich zu Sunitinib führte und gleichzeitig seltener ein direkter Progress der Erkrankung auftrat, während die ICI-ICI-Kombination Nivolumab/Ipilimumab keinen Vorteil in der Progressionsfreiheit erzielte und 20 % der Patienten unmittelbar progredient waren [2]. Ein weiterer Vorteil der ICI-TKI-Kombinationen ist, dass diese ungeachtet patientenbasierter Risikofaktoren eingesetzt werden können [1, 3–5], Nivolumab/Ipilimumab hingegen bei günstigem IMDC-Risikoprofil keinen Vorteil bringt und laut einer Subgruppenanalyse insbesondere PD-L1-positive Patienten gut ansprechen [2].

Die längste Nachbeobachtung indes wurde eben bisher für die Kombination Nivolumab und Ipilimumab vs. Sunitinib (CheckMate-214) berichtet. Es zeigte sich mit der langen Nachbeobachtung von aktuell 42 Monaten eine eindrucksvolle, bislang unerreichte Komplettremissionsrate von 11 % und eine Plateaubildung der Progressionsfreiheit ähnlich wie beim malignen Melanom i.S. von Langzeitremissionen bei knapp 30 % der Patienten [6]. Ob dies auch für die ICI-TKI-Kombinationen zutrifft, muss die längere Nachbeobachtung noch zeigen. Siehe **Tab. 1** für einen Überblick der zentralen Ergebnisse der vorgenannten Phase III-Studien.

Die objektiven Ansprechraten und Raten kompletter Remissionen indes sind bereits gut definiert und für alle Kombinationen höher als für Sunitinib allein.

Interessant ist, dass in der CheckMate-9ER-Studie Cabozantinib in der niedrigeren Dosierung mit 40 mg täglich eingesetzt wurde, während in der CABOSUN-Studie (Phase II), die Cabozantinib mit Sunitinib in der Erstlinie verglich, die höhere tägliche Dosierung mit 60 mg eingesetzt wurde und bisher die Standard-

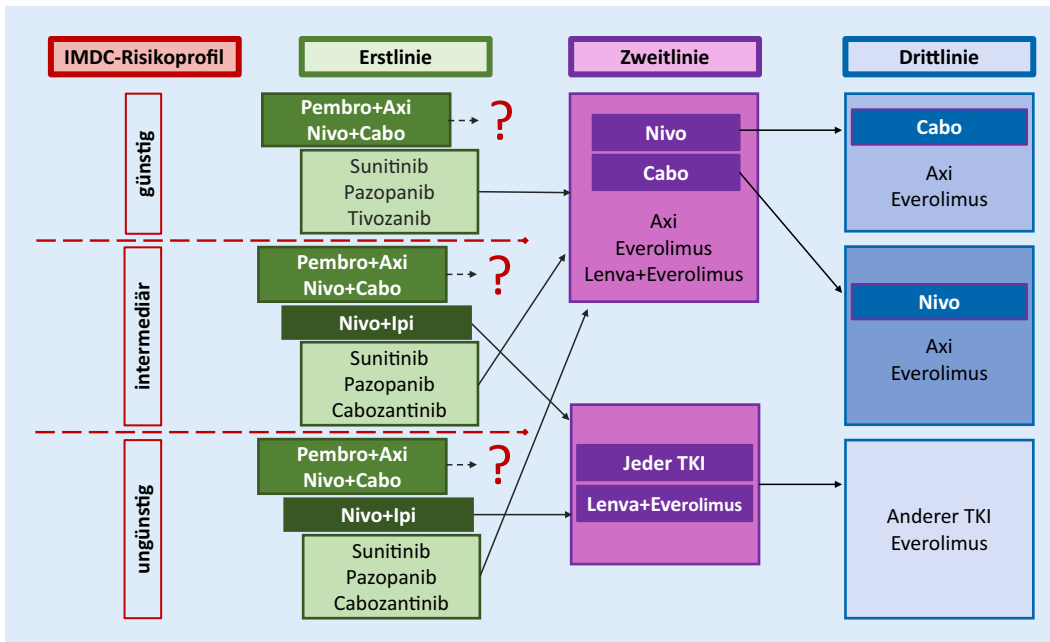


Abb. 1 ▲ Zusammenfassende Darstellung der verschiedenen Therapieoptionen in der Erst-, Zweit- und Drittlinie zur Behandlung des metastasierten klarzelliges Nierenzellkarzinoms basierend auf den Empfehlungen der ESMO [5] unter Berücksichtigung der Ergebnisse der CheckMate-9ER-Studie. Empfohlene Standardtherapien sind **fett** gedruckt, die übrigen Therapien benennen optionale Therapieansätze. Insbesondere nach ICI-TKI-Kombination in der Erstlinie bleibt die Wahl der Zweitlinie bislang unzureichend definiert. ESMO European Society for Medical Oncology, IMDC International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium, TKI Tyrosinkinaseinhibitor

dosierung markierte. Über die optimale Dosierung in einer ICI-TKI-Kombination wird möglicherweise die Phase-Ib-Studie COSMIC-021 Aufschluss geben, die Cabozantinib zunächst mit 40 mg und später 60 mg täglich mit dem PD-L1-Antikörper Atezolizumab in der Erstlinie evaluierte. Zwar unterschieden sich die Studienarme nicht in der Wirksamkeit, aber in der Rate an Nebenwirkungen mit konsekutiver TKI-Dosis-Reduktion [7].

Auch für die Zweitlinie werden zeitnah neue Studienergebnisse erwartet. Die Phase-III-Studie CONTACT-3 prüft aktuell Atezolizumab/Cabozantinib vs. Cabozantinib allein nach Versagen einer ICI-Therapie in der Erstlinie (NCT04338269). Auch die Kombination Lenvatinib/Pembrolizumab scheint vielversprechend für die Zweitlinie mit hoher Remissionsrate nach Versagen eines ICI±TKI in der Erstlinie [8].

■ **Abb. 1** gibt einen Überblick über die aktuellen Empfehlungen der ESMO zur Therapiesequenz beim metastasierten klarzelliges Nierenzellkarzinom.

Der stetige Wandel der letzten Jahre in der Therapielandschaft (zumindest) des klarzelliges Nierenzellkarzinoms

setzt sich also ungebrems fort und wirft neue Fragen auf: Welche Erstlinie ist für welchen Patienten die beste Option? Welche Cabozantinibdosis ist optimal (40 mg oder 60 mg)? Welche ist die beste Sequenz für Folgetherapien insbesondere nach Versagen einer ICI-TKI-Kombination? Und wie erfolgreich sind die Kombinationen bei nichtklarzelliges Nierenzellkarzinomen? Es bleibt also spannend.

Fazit für die Praxis

- Immuncheckpointinhibitorbasierte Kombinationstherapien zeigen eine überlegene Wirksamkeit im direkten Vergleich mit dem bisherigen Goldstandard Sunitinib und definieren den neuen Erstlinienstandard beim metastasierten klarzelliges Nierenzellkarzinom.
- Derzeit zugelassene Kombinationen sind Nivolumab/Ipilimumab (*nicht* bei „IMDC good risk“), Pembrolizumab/Axitinib (alle IMDC-Risikogruppen) und Avelumab/Axitinib (alle IMDC-Risikogruppen) ungeachtet des PD-L1-Expressionsprofils.

Auch für die Kombination Nivolumab/Cabozantinib wird die zeitnahe Zulassung erwartet.

- ICI-TKI-Kombinationen sind ungeachtet patientenbasierter Risikofaktoren (IMDC-Risiko, PD-L1-Status) wirksamer als Sunitinib und induzieren frühe Remissionen bei sehr geringem primärem Therapieversagen.
- Die ICI-ICI-Kombination Nivolumab/Ipilimumab bietet zwar keinen Vorteil bezogen auf die Progressionsfreiheit mit 20 % frühzeitiger Therapieversager, erzielt jedoch die höchste Rate an Komplettremissionen (11 %) und Langzeitremissionen bei knapp 1/3 der Patienten und ist damit eine sehr gute Option bei geringem Remissionsdruck.
- Mit Einsatz einer ICI-TKI-Kombination in der Erstlinie bleibt der ideale Therapieansatz für die Zweitlinie zunächst offen, nach ICI-ICI-Behandlung ist ein TKI Therapie der Wahl in der Zweitlinie, wobei jedoch z. B. für Cabozantinib in dieser Indikation keine Zulassung besteht.

Korrespondenzadresse

Dr. med. Christoph Oing

Klinik für Onkologie, Hämatologie
und Stammzelltransplantation mit
Abteilung für Pneumologie und Mildred
Scheel-Nachwuchszentrum HaTriCS4,
Universitätsklinikum Eppendorf
Martinistraße 52, 20246 Hamburg, Deutschland
c.oing@uke.de

Interessenkonflikt. C. Oing: Vortragshonorare: Ipsen, Medac, Roche; Forschungsförderung: Roche, PharmaMar; Reisekostenstipendien: PharmaMar, Medac, Ipsen. C. Bokemeyer gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

1. Choueiri TK, Powles T, Burotto M et al (2020) 696O_PR Nivolumab + cabozantinib vs sunitinib in first-line treatment for advanced renal cell carcinoma: first results from the randomized phase 3 CheckMate 9ER trial. *Ann Oncol* 31(suppl 4):abstr S1159
2. Motzer RJ, Rini BI, McDermott DF et al (2019) Nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib in first-line treatment for advanced renal cell carcinoma: extended follow-up of efficacy and safety results from a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 20(10):1370–1385
3. Rini BI, Plimack ER, Stus V et al (2019) Pembrolizumab plus axitinib versus sunitinib for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 380:1116–1127
4. Choueiri TK, Motzer RJ, Rini BI et al (2020) Updated efficacy results from the JAVELIN Renal 101 trial: first-line avelumab plus axitinib versus sunitinib in patients with advanced renal cell carcinoma. *Ann Oncol* 31:1030–1039
5. ESMO Guidelines Committee (2020) eUpdate – renal cell carcinoma treatment recommendations. <https://www.esmo.org/guidelines/genitourinary-cancers/renal-cell-carcinoma/eupdate-renal-cell-carcinoma-treatment-recommendations-3>. Zugegriffen: 8. Dez. 2020
6. Motzer RJ, Escudier B, McDermott DF et al (2020) Survival outcomes and independent response assessment with nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib in patients with advanced renal cell carcinoma: 42-month follow-up of a randomized phase 3 clinical trial. *J Immunother Cancer* 8:e891
7. Pal S, Tsao C, Suarez C et al (2020) Cabozantinib (C) in combination with atezolizumab (A) as first-line therapy for advanced clear cell renal cell carcinoma (ccRCC): results from the COSMIC-021 study. *Ann Oncol* 31(suppl 4):abstr 7020
8. Lee CH, Shah AY, Hsieh JJ et al (2020) Phase II trial of lenvatinib (LEN) plus pembrolizumab (PEMBRO) for disease progression after PD-1/PD-L1 immune checkpoint inhibitor (ICI) in metastatic clear cell renal cell carcinoma (mccRCC). *J Clin Oncol* 38(suppl):abstr 5008

Hier steht eine Anzeige.