

Randomisierte, doppelblinde, placebo-kontrollierte Phase-III-Studie zu Pembrolizumab (MK-3475) als adjuvante Monotherapie des Nierenzellkarzinoms nach Nephrektomie (Keynote-564) – AUO-Nr. AN 45/17



Studieninformation

Die Standardtherapie bei Patienten mit einem Nierenzellkarzinom (NZK) im Frühstadium oder resektablen Metastasen ist eine Nephrektomie bzw. eine Metastasektomie. Patienten mit einem Tumor in Stadium II oder III und M1-Patienten ohne Hinweis auf einen Residualtumor haben nach dieser Standardtherapie ein hohes Rezidivrisiko und könnten aus einer adjuvanten Therapie möglicherweise einen Nutzen ziehen. Ausgehend

von den derzeit verfügbaren Daten gibt es aktuell jedoch keine Indikation für eine adjuvante Standardtherapie, was bedeutet, dass weitere Forschungsarbeiten zu diesem Anwendungsgebiet erforderlich sind. Pembrolizumab ist ein humanisierter monoklonaler Immunglobulin-G4-Antikörper, der gegen den humanen Zelloberflächenrezeptor PD-1 (programmierter Zelltodrezeptor 1) gerichtet ist und dadurch die Interaktion zwischen PD-1 und seinen Liganden PD-L1 und PD-L2 (programmierte Zelltodrezeptor-Liganden 1 und 2) blockiert, was zur Aktivierung einer T-Zell-vermittelten Immunantwort gegen Tumorzellen führt. Die Pembrolizumab-Monotherapie hat bei NZK-Patienten mit Metastasen bereits eine vielversprechende klinische Aktivität gezeigt (Referenz: KN427-Präsentation bei der Konferenz der American Society of Clinical Oncology [ASCO]). Die Anwendung von Pembrolizumab ist bei dieser Indikation ein vielversprechender Ansatz und soll in dieser Studie geprüft werden.

In dieser randomisierten, prospektiven, doppelblinden Phase-III-Studie wird die Gabe von Pembrolizumab 200 mg i.v. in dreiwöchigen Zyklen mit der Gabe eines Placebos verglichen. Die Behandlung

wird bis zu einem Jahr durchgeführt (es sind 17 Zyklen geplant). Die Patienten werden im Verhältnis 1:1 randomisiert und nach M1 R0/M0 stratifiziert. Nach Verabreichung der letzten Dosis und vor der Einleitung einer neuen antitumoralen Therapie wird eine Sicherheitsnachbeobachtung durchgeführt. Patienten, bei denen die Therapie aus anderen Gründen als einem Rezidiv beendet wird, werden ebenso nachbeobachtet wie Patienten, bei denen es zu einem Rezidiv kommt oder die eine andere antitumorale Therapie beginnen, nachdem die Studientherapie beendet wurde.

Primärer Endpunkt der Studie ist das tumorfreie Überleben (Disease-Free Survival, DFS). Sekundäre Endpunkte sind das Gesamtüberleben (Overall Survival, OS), die Sicherheit und Verträglichkeit der Therapie, das rezidivbezogene Überleben (Disease Recurrence-Specific Survival, DRSS), das DFS und OS in Abhängigkeit vom PD-L1-Status, die Pharmakokinetik, die Lebensqualität und subjektive (von den Patienten beurteilte) Outcomes (PROs).

In diese internationale Studie werden ca. 950 Patienten aufgenommen. Davon werden 55 in insgesamt 15 Prüfzentren in Deutschland rekrutiert. Patienten-

► Tab. 1 Kontaktdaten für Patientenüberweisungen

Stadt	Kontaktdaten
Berlin	PD Dr. Jonas Busch, Tel.: 030/450-51 50 71, jonas.busch@charite.de
Berlin	PD Dr. Peter Reichardt, Tel.: 030/94 01-548 – 00, peter.reichardt@helios-kliniken.de
Bonn	Dr. Stefan Hauser, Tel.: 0228/287-19 433, stefan.hauser@ukb.uni-bonn.de
Dresden	Prof. Dr. Manfred Wirth, Tel.: 0351/458-24 47, manfred.wirth@uniklinikum-dresden.de
Erlangen	Dr. Peter J. Goebell, Tel.: 09131/822-31 78, peter.goebell@uk-erlangen.de
Essen	Dr. Andrej Panic, Tel.: 0201/723-83146, andrej.panic@uk-essen.de
Frankfurt	PD Dr. Frederik Roos, Tel.: 069/63 01-84 778, Frederik.roos@kgu.de
Freiburg	Prof. Dr. Wolfgang Schultze-Seemann, Tel.: 0761/27 02 82 70, wolfgang.schultze-seemann@uniklinik-freiburg.de
Hamburg	PD Dr. Michael Rink, Tel.: 040/74 10-53 445, m.rink@uke.de
Jena	Prof. Dr. Marc-Oliver Grimm, Tel.: 03641/9-32 99 01, marc-oliver.grimm@med.uni-jena.de
Lübeck	Prof. Dr. Axel Merseburger, Tel.: 0451/500-43 601, axel.merseburger@uksh.de
Mainz	PD Dr. Thomas Höfner, Tel.: 06131/17-23 04, thomas.hoefner@unimedizin-mainz.de
Nürtingen	Dr. Susan Feyerabend, Tel.: 0170/38 09 233, praxis@studienurologie.de
Trier	Dr. Andreas Neisius, Tel.: 0651/208-26 81, urologie@bk-trier.de
Tübingen	Prof. Dr. Jens Bedke, Tel.: 07071/29-80 349, jens.bedke@med.uni-tuebingen.de

► **Tab.2** Studieneinschluss- und ausschchlusskriterien (Auswahl)

Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Schriftliche Einwilligung nach Aufklärung ▪ Histologischer Nachweis eines Nierenzellkarzinoms mit klarzelliger Komponente mit/ohne sarkomatoide Anteile ▪ Intermediäres/hohes Risiko (pT2, Gr. 4 oder sarkomatoid, N0, M0 oder pT3, N0, M0), hohes Risiko (pT4, N0, M0 oder jeder pT, N+, M0) oder M1 R0 (solide, isolierte Weichteilmetastase, die bei der Nephrektomie reseziert werden konnte) ▪ Partielle oder radikale Nephrektomie mit kompletter Metastasenresektion bei Patienten der M1-R0-Gruppe mit negativen Resektionsrändern innerhalb von 4 – 12 Wochen vor dem Einschluss ▪ Tumorfreiheit gemäß CT/MRT und Knochenszintigramm innerhalb von 4 Wochen vor der Randomisierung (zentrale Auswertung der Bildgebung) ▪ Vorliegen von Gewebeproben des Primärtumors und der resezierten Metastase bei Patienten der M1-R0-Gruppe ▪ ECOG-Status 0 oder 1 ▪ Adäquate Organfunktion 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Chirurgischer Eingriff (ausgenommen Nephrektomie und Metastasektomie) innerhalb von 12 Wochen vor der Randomisierung ▪ Vorherige Radiotherapie des NZK ▪ Tumorthrombus in einer Nierenvene oder der Vena cava nach der Nephrektomie ▪ Patienten mit behandlungspflichtiger (innerhalb von 2 Jahren) aktiver Autoimmunerkrankung. Eine Substitutionstherapie (z. B. Thyroxin, Insulin oder eine physiologische Kortikosteroidsubstitution) ist zulässig. ▪ Bekannte maligne Erkrankung, die voranschreitet oder eine aktive Therapie erfordert. Ausnahmen: kurativ behandeltes Karzinom <i>in situ</i> oder kurativ behandelter Tumor in Stadium I, potenziell kurativ behandeltes Basalzell- oder Schuppenzellkarzinom der Haut, Zervixkarzinom <i>in situ</i>, Prostatakarzinom <i>in situ</i> oder Mammakarzinom <i>in situ</i> ▪ Aktive Infektion, bekannte Hepatitis B oder C, Tuberkulose, HIV ▪ Vorherige systemische Therapie gegen das NZK

überweisungen sind erwünscht; die Kontaktdaten sind ► **Tab.1** zu entnehmen.

► **Tab.2** enthält eine Auswahl der Einschluss- und Ausschlusskriterien, anhand deren die Eignung der Patienten beim vorausgehenden Screening festgestellt werden kann.

Leiter der klinischen Studie (LKP) in Deutschland ist Professor A. Merseburger, seine Aufgaben liegen in der medizinischen Durchführung der Studie, die Abwägung von Nutzen-Risiko der Studie, der Umsetzung des Prüfplans in ärztlichen Belangen in Deutschland. Er ist Ansprechpartner für Ethikkommission und Behörden und ist mit zuständig für die abschließende ärztliche Bewertung der Ergebnisse. Sponsor der Studie ist MSD SHARP & DOHME GMBH, Haar. Die Studie ist unter der Nummer NCT03142334 bei clinicaltrials.gov registriert.

Autorinnen/Autoren

H. Rexer¹, C. Doehn², A. Merseburger³

- 1 AUO Geschäftsstelle, Seestr. 11, 17252 Schwarz
- 2 Organgruppe Nierenzellkarzinom der Arbeitsgemeinschaft Urologische Onkologie in der Deutschen Krebsgesellschaft, Kuno-Fischer-Straße 8, 14057 Berlin

- 3 Leiter der klinischen Prüfung, Universitätsklinikum Lübeck, Urologie, Ratzeburger Allee 160, 23538 Lübeck

Korrespondenzadresse

H. Rexer

AUO Geschäftsstelle, Seestr. 11, 17252 Schwarz
AUO@MeckEvidence.de

Bibliografie

DOI <https://doi.org/10.1055/a-0963-6306>
Akt Urol 2019; 50: 578–580
© Georg Thieme Verlag KG
Stuttgart · New York
ISSN 0001-7868