

## Medienmitteilung

### **Swissmedic erteilt Zulassung für Pembrolizumab (KEYTRUDA®) in Kombination mit Axitinib (Inlyta®) zur Erstlinientherapie des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms<sup>1</sup>**

- **Swissmedic-Zulassung basiert auf signifikantem Vorteil beim Gesamtüberleben unter Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib im Vergleich zu Sunitinib in der Phase-III-Studie KEYNOTE-426**
- **Pembrolizumab ist der erste PD-1-Inhibitor, der als Teil einer Kombinationstherapie zur Behandlung des Nierenzellkarzinoms über alle IMDC-Risikogruppen hinweg in der Schweiz zugelassen ist**

**Luzern, 23. Januar 2020 - MSD (Merck Sharp & Dohme AG) hat kürzlich bekannt gegeben, dass Swissmedic die Zulassung für den PD-1-Inhibitor Pembrolizumab (KEYTRUDA®) in Kombination mit dem Tyrosinkinase-Inhibitor Axitinib (Inlyta®) zur Erstlinientherapie des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms erteilt hat.**

Die Zulassung gilt für alle „International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium“ (IMDC)-Risikogruppen. Sie basiert auf den Daten der zulassungsrelevanten Phase-III-Studie KEYNOTE-426.<sup>2</sup> Diese zeigte bei Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom unter der Kombinationstherapie aus Pembrolizumab und Axitinib im Vergleich zu Sunitinib ein um 47% reduziertes Sterberisiko (HR = 0,53 [95 %-KI: 0,38-0,74]; p = 0,00005). Für die Pembrolizumab-Axitinib-Kombination konnte zudem im Vergleich zu Sunitinib eine Verbesserung des progressionsfreien Überlebens (Progression-free Survival, PFS) gezeigt werden, mit einer Verminderung des Progressions- oder Sterberisikos von 31 % gegenüber Sunitinib (HR = 0,69 [95 %-KI: 0,57-0,84]; p = 0,00012). Des Weiteren war die objektive Ansprechrate (Objective Response Rate, ORR) bei den mit Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib behandelten Patienten mit 59 % (95 %-KI: 54-64) höher als im Sunitinib-Behandlungsarm mit 36% (95 %-KI: 31-40) (p < 0,0001).<sup>2</sup>

„Das fortgeschrittene Nierenzellkarzinom gehört zu den lebensbedrohlichsten Krebserkrankungen, bei der der Großteil der Patienten innerhalb von fünf Jahren nach Erstdiagnose verstirbt“, erläuterte Professor Thomas Powles, leitender Prüfarzt der KEYNOTE-426-Studie und Direktor des Barts Cancer Centre in London. „Es ist ermutigend, dass wir den Patienten jetzt die Kombination von Pembrolizumab und Axitinib als Erstlinientherapie anbieten können.“

„Die Zulassung der Kombination aus Pembrolizumab und Axitinib zur Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms stellt einen wichtigen Meilenstein in unserem Engagement für Patienten mit dieser aggressiven Erkrankung dar“, so Dr. Scot Ebbinghaus, Vice President, Clinical Research, der Merck Research Laboratories von Merck & Co., Inc., in Kenilworth, USA (in der Schweiz MSD). „Die Verfügbarkeit einer zusätzlichen Behandlungsoption in der Erstlinientherapie ist besonders für Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom wichtig und unterstreicht unsere Bestrebungen, Pembrolizumab in Bereichen mit ungedecktem Versorgungsbedarf weiterzuentwickeln.“

### Die zulassungsrelevanten Daten

Die Swissmedic-Zulassung basiert auf den Daten der randomisierten, multizentrischen, offenen, aktiv-kontrollierten Phase-III-Studie KEYNOTE-426, in der Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib bei Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit Klarzellkomponente untersucht wurde, unabhängig vom PD-L1-Tumor-Expressionsstatus und eingeteilt nach den IMDC-Risikogruppenkategorien.<sup>1,2</sup> Von der Studie ausgeschlossen waren Patienten mit einer Autoimmunerkrankung oder mit einer Erkrankung, die eine Immunsuppression erforderte. Die Randomisierung wurde nach Risikogruppen (günstig versus intermediär versus ungünstig) sowie nach geographischer Region (Nordamerika versus Westeuropa versus „Rest der Welt“) stratifiziert. Die beiden primären Endpunkte waren Gesamtüberleben (OS) und PFS.<sup>1</sup> Sekundäre Endpunkte waren ORR und Ansprechdauer (Duration of Response, DOR). In die Studie wurden 861 Patienten aufgenommen, die randomisiert (1:1) einem der folgenden Studienarme zugeteilt wurden:

- Pembrolizumab 200 mg intravenös alle 3 Wochen in Kombination mit Axitinib 5 mg oral zum Einnehmen, zweimal täglich. Patienten, die Axitinib 5 mg zweimal täglich in zwei aufeinanderfolgenden Behandlungszyklen (d. h. 6 Wochen) vertrugen und keine > Grad 2 Nebenwirkungen auf Axitinib sowie einen gut kontrollierten Blutdruck von  $\leq 150/90$  mmHg hatten, durften die Dosis von Axitinib auf 7 mg zweimal täglich steigern. Eine Dosissteigerung von Axitinib auf 10 mg zweimal täglich war nach den gleichen Kriterien gestattet. Zum Management der Toxizität konnte die Behandlung mit Axitinib unterbrochen oder auf 3 mg zweimal täglich und anschließend auf 2 mg zweimal täglich reduziert werden.
- Sunitinib 50 mg oral zum Einnehmen, einmal täglich für 4 Wochen mit anschließender zweiwöchiger Behandlungspause.

Die Behandlung mit Pembrolizumab und Axitinib wurde bis zu einem gemäß RECIST v1.1-Kriterien definierten und entweder von einem verblindeten unabhängigen zentralen Review (BICR) oder vom Prüfarzt bestätigten Fortschreiten der Krebserkrankung, bis zum Auftreten unzumutbarer Toxizität, oder im Fall von Pembrolizumab, bis zu maximal 24 Monaten fortgeführt.<sup>i</sup>

In der KEYNOTE-426 zeigte Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib eine statistisch signifikante Verbesserung des OS durch Senkung des Sterberisikos um 47 % im Vergleich zu Sunitinib (HR = 0,53 [95 %-KI: 0,38-0,74];  $p = 0,00005$ ). Bei den Patienten, die Pembrolizumab plus Axitinib erhielten ( $n = 432$ ), wurden 59 Ereignisse (14 %) beobachtet, gegenüber 97 Ereignissen (23 %) bei den mit Sunitinib behandelten Patienten ( $n = 429$ ). Das mediane OS wurde in keinem der beiden Therapieregime erreicht. Für die Kombination aus Pembrolizumab und Axitinib konnte eine Verbesserung des PFS gezeigt werden, mit einem Rückgang des Progressions- oder Sterberisikos von 31 % gegenüber Sunitinib (HR = 0,69 [95 %-KI: 0,57-0,84];  $p = 0,00012$ ). Bei den mit Pembrolizumab plus Axitinib behandelten Patienten wurden 183 Ereignisse (42 %) verzeichnet, verglichen mit 213 Ereignissen (50 %) bei den mit Sunitinib behandelten Patienten. Das mediane PFS betrug bei Patienten, die mit der Kombination aus Pembrolizumab und Axitinib behandelt wurden, 15,1 Monate (95 %-KI: 12,6-17,7) und bei Patienten die Sunitinib erhielten 11,0 Monate (95 %-KI: 8,7-12,5). In der Studie betrug die ORR bei den mit Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib behandelten Patienten 59 % (95 %-KI: 54-64), verglichen mit 36 % im Sunitinib-



<sup>i</sup> beurteilt durch einen verblindeten unabhängigen zentralen Prüfprozess (BICR) unter Verwendung der Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) v1.1

Behandlungsarm (95 %-KI: 31-40) ( $p < 0,0001$ ). Bei Patienten, die eine Kombination von Pembrolizumab und Axitinib bzw. Sunitinib erhielten, lag das vollständige Ansprechen bei 6 % bzw. 2 % und das partielle Ansprechen bei 53 % bzw. 34 %. Die mediane DOR wurde im Behandlungsarm mit der Kombinationstherapie nicht erreicht (Spanne: 1,4+ bis 18,2+); im Sunitinib-Arm lag sie bei 15,2 Monaten (Spanne: 1,1+ bis 15,4+).

In der Studie KEYNOTE-426 wurde auch die Sicherheit von Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib bei Patienten mit unvorbehandeltem fortgeschrittenen Nierenzellkarzinom untersucht. Nach Gabe von Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib wurden bei Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom häufiger als erwartet erhöhte ALT- und AST-Werte (20 % bzw. 13 %) der Grade 3 und 4 beobachtet als unter Pembrolizumab allein. Bei dieser Patientenpopulation waren die häufigsten Nebenwirkungen Diarrhö (54 %), Hypertonie (45 %), Müdigkeit/Erschöpfung (38 %), Hypothyreose (35 %), verminderter Appetit (30 %), palmar-plantares Erythrodysesthesie-Syndrom (28 %), Übelkeit (28 %), erhöhte Werte von ALT (27 %), erhöhte Werte von AST (26 %), Dysphonie (25 %), Husten (21 %) und Obstipation (21 %). Nebenwirkungen mit Schweregrad 3 - 5 traten bei 76 % der Patienten unter Pembrolizumab-Kombinationstherapie und bei 71 % der Patienten unter Sunitinib-Monotherapie auf.

### Über das Nierenzellkarzinom (RCC)

Das Nierenzellkarzinom (RCC) ist mit Abstand die häufigste Form von Nierenkrebs und macht etwa neun von zehn Nierenkrebserkrankungen aus. RCC tritt bei Männern etwa doppelt so häufig auf wie bei Frauen. Zu den beeinflussbaren Risikofaktoren zählen Rauchen, Übergewicht, Kontakt zu bestimmten Karzinogenen am Arbeitsplatz und hoher Blutdruck. In der Schweiz erkrankten jährlich beinahe 1000 Personen an Nierenkrebserkrankungen. Etwa 300 Patienten starben jährlich infolge dieser Erkrankung.<sup>3</sup>

### Referenzen

- 1) Fachinformation zu Pembrolizumab (KEYTRUDA®), [www.swissmedicinfo.ch](http://www.swissmedicinfo.ch)
- 2) Rini BI, Plimack ER, Stus V, et al.; for the KEYNOTE-426 Investigators. Pembrolizumab plus Axitinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma. N Engl J Med. 2019;380(12):1116 - 1127.
- 3) Bundesamt für Statistik. Krebs, Neuerkrankungen und Sterbefälle: Anzahl, Raten, Medianalter und Risiko pro Krebslokalisierung. Daten 2011-2015. <https://www.bfs.admin.ch/bfs/de/home/statistiken/gesundheit/gesundheitszustand/krankheiten/krebs/spezifische.assetdetail.6466409.html>

### Pembrolizumab (KEYTRUDA®)

Pembrolizumab ist ein PD-1 (Programmed Cell Death 1 Protein)-Inhibitor, der die Fähigkeit des Immunsystems verstärkt, Tumorzellen zu entdecken und zu bekämpfen. Pembrolizumab ist ein humanisierter monoklonaler Antikörper, der die Wechselwirkung zwischen PD-1 und dessen Liganden PD-L1 und PD-L2 blockiert und so die T-Lymphozyten aktiviert, wodurch sowohl Tumorzellen als auch gesunde Zellen angegriffen werden können.

Pembrolizumab ist in der Schweiz angezeigt bei nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom bei Erwachsenen.

Pembrolizumab ist in der Schweiz angezeigt als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung von Erwachsenen mit vollständig reseziertem Melanom Stadium III.

Pembrolizumab ist in der Schweiz als Monotherapie zur Erstlinienbehandlung des metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) bei Erwachsenen, deren Tumore PD-L1 mit einem Tumour proportion score (TPS)  $\geq 50\%$  exprimieren und keine genomischen Tumoraberrationen vom EGFR oder ALK Typ haben, angezeigt.

Pembrolizumab ist in der Schweiz in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie zur Erstlinienbehandlung des metastasierten nicht-plattenepithelialen NSCLC bei Erwachsenen, die keine genomischen Tumoraberrationen vom EGFR oder ALK Typ haben, angezeigt.

Pembrolizumab ist in der Schweiz in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder Nab-Paclitaxel zur Erstlinienbehandlung des metastasierten plattenepithelialen NSCLC bei Erwachsenen, angezeigt.

Pembrolizumab ist in der Schweiz als Monotherapie zur Behandlung des fortgeschrittenen, metastasierten NSCLC nach vorangegangener Chemotherapie bei Erwachsenen, deren Tumore PD-L1 mit einem TPS  $\geq 1\%$  exprimieren, angezeigt. Patienten mit genomischen Tumoraberrationen vom EGFR oder ALK Typ sollten zudem eine für diese Aberrationen zugelassene Therapie erhalten haben, bevor sie mit Keytruda behandelt werden.

Pembrolizumab ist in der Schweiz angezeigt zur Behandlung des refraktären oder rezidivierenden klassischen Hodgkin Lymphoms (rrcHL) bei Erwachsenen mit mindestens 3 Vorbehandlungen.

Pembrolizumab ist in der Schweiz angezeigt zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Urothelkarzinoms bei Erwachsenen, die mit platin-basierter Chemotherapie vorbehandelt wurden.

Pembrolizumab ist in der Schweiz in Kombination mit Axitinib zur Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms (metastasiert oder rezidivierend) bei Erwachsenen angezeigt.

Die empfohlene Dosis von Pembrolizumab als Monotherapie beträgt entweder 200 mg alle 3 Wochen als intravenöse Gabe über 30 Minuten.

Pembrolizumab muss als intravenöse Infusion über 30 Minuten gegeben werden.

Pembrolizumab darf nicht als intravenöse Druck- oder Bolusinjektion gegeben werden.

Bei Anwendung in Kombination sind die Fachinformationen der jeweiligen begleitenden Therapeutika zu berücksichtigen.

Bei Anwendung in Kombination sind die Fachinformationen der jeweiligen begleitenden Therapeutika zu berücksichtigen.

Bei Gabe von KEYTRUDA als Teil einer Kombinationstherapie mit intravenöser Chemotherapie sollte KEYTRUDA zuerst gegeben werden.

### **Über MSD in der Schweiz:**

Hier in der Schweiz sind 1000 Mitarbeitende in nationalen und internationalen Funktionen tätig. Der Bereich Humanmedizin ist in der Schweiz zuständig für den Vertrieb rezeptpflichtiger Medikamente und Biopharmazeutika in den Therapiebereichen Onkologie, Diabetes, Herzkreislauf, Infektionserkrankungen (u.a. Pilzinfektionen, Antibiotika-Resistenzen, HIV/AIDS und Hepatitis C), Immunologie, Frauengesundheit sowie von Impfstoffen für Kinder, Jugendliche und Erwachsene. MSD ist in der Schweiz aktiv in der klinischen Forschung und stellt hier Medikamente weltweit für klinische Studien her. Ebenso engagiert sich MSD am Standort Luzern, u.a. für die jährliche

Fachveranstaltung Trendtage Gesundheit Luzern. 2019 erhielt das Unternehmen in der Schweiz zum siebten Mal in Folge die Zertifizierung «Top Employer» und zum vierten Mal die Auszeichnung «Top Employer Europe».

#### **Über MSD global:**

MSD ist ein geschützter Name von Merck & Co., Inc., Kenilworth, New Jersey, U.S.A. MSD ist ein führendes globales biopharmazeutisches Unternehmen, das seit mehr als einem Jahrhundert für das Leben forscht und Arzneimittel und Impfstoffe gegen die herausforderndsten Krankheiten weltweit entwickelt, darunter Krebs, Herz-Kreislauf, Alzheimer sowie Infektionskrankheiten, inklusive HIV und Ebola.

Mehr unter: [www.msd.ch](http://www.msd.ch). Folgen Sie uns auf [Twitter](#), [LinkedIn](#) und [YouTube](#).

**Diese Informationen sind ausschliesslich für Medienschaffende bestimmt. MSD weist auf die werberechtlichen Bestimmungen des Arzneimittelrechtes hin, insbesondere auf das Verbot der Publikumswerbung für verschreibungspflichtige Arzneimittel.**

#### **Medienstelle MSD Schweiz**

[media.switzerland@merck.com](mailto:media.switzerland@merck.com) | Tel. 058 618 30 30  
Jean-Blaise Defago (Policy & Communications Director)

© 2020 MSD Merck Sharp & Dohme AG, Werftstrasse 4, 6005 Luzern. Alle Rechte vorbehalten.  
CH-KEY-00244, erstellt 01/2020