

Langfristige Überlebensvorteile durch Cabozantinib plus Nivolumab versus Sunitinib in der Erstlinientherapie des aRCC – Aktuelle Ergebnisse der CheckMate-9ER-Studie

Mit der CheckMate-9ER-Studie liegt eine umfangreich validierte Datengrundlage für den Einsatz der Kombination aus Cabozantinib und Nivolumab beim fortgeschrittenen Nierenzellkarzinom (aRCC) vor [1–4]. Die nun im Rahmen des Genitourinary Cancers Symposium der American Society of Clinical Oncology (ASCO GU 2025) in San Francisco präsentierte Ergebnisse nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 67,6 Monaten zeigten eindrücklich die nachhaltige Wirksamkeit dieser Kombinationstherapie gegenüber der Monotherapie mit Sunitinib in der Gesamtpopulation – sowohl im Hinblick auf das Gesamtüberleben (OS) als auch auf das progressionsfreie Überleben (PFS), die objektive Ansprechrate (ORR) und die Dauer des Ansprechens (DoR) [1].

Studiendesign und Patient*innenkollektiv

Die offene, randomisierte, multizentrische Phase-III-Studie CheckMate-9ER schloss insgesamt 651 zuvor unbehandelte Patient*innen mit aRCC ein [2]. Die Randomisierung erfolgte im Verhältnis 1:1 zu einer Kombination aus dem Multitarget-Tyrosinkinaseinhibitor (mTKI) Cabozantinib (40 mg täglich) und dem gegen PD-1 gerichteten Immun-Checkpoint-Inhibitor (CPI) Nivolumab (240 mg alle 2 Wochen) oder zu einer Standardtherapie mit Sunitinib (50 mg, 4/2-Schema). Die Einteilung der Patient*innen nach IMDC-Risikoprofil (IMDC = International Metastatic RCC Database Con-

sortium) ergab 22,4% mit günstiger, 57,8% mit intermediärer und 19,8% mit ungünstiger Prognose.

Gesamtüberleben: anhaltender Vorteil über 5 Jahre versus Sunitinib

Die aktuelle OS-Analyse (Abb. 1) zeigt einen medianen Überlebensvorteil der Kombinationstherapie von 11,0 Monaten gegenüber Sunitinib (46,5 vs. 35,5 Monate; Hazard Ratio (HR) 0,79; 95%-Konfidenzintervall (KI) 0,65–0,96) [1]. Auch nach 5 Jahren waren im Kombinationsarm noch 40,9% der Patient*innen am Leben, gegenüber 35,4% unter Sunitinib.

PFS und Krankheitskontrolle

Das mediane PFS betrug unter der Kombinationstherapie 16,4 Monate und war damit nahezu doppelt so lang wie unter Sunitinib (8,3 Monate; HR 0,58; 95%-KI 0,49–0,70). 5 Jahre nach Therapiebeginn waren 13,6% der Patient*innen im Kombinationsarm progressionsfrei, im Kontrollarm lediglich 3,6%. Die Krankheitskontrollrate (DCR), bestehend aus Komplettremission (CR), partieller Remission (PR) und stabiler Erkrankung (SD), betrug unter Cabozantinib plus Nivolumab 87,9% (vs. 68,9% unter Sunitinib). Eine CR wurde bei 13,9% der Patient*innen im Kombinationsarm erreicht (vs. 4,6% mit Sunitinib), eine PR bei 41,8% (vs. 22,9%) und eine SD bei 32,2% (vs. 41,5%). Die DoR lag im Median bei

22,0 Monaten im Kombinationsarm gegenüber 15,2 Monaten unter der Monotherapie.

Wirksamkeit in IMDC-Risikogruppen

Eine explorative Subgruppenanalyse differenziert nach IMDC-Risiko zeigte für Patient*innen mit intermediärem oder ungünstigem Risikoprofil einen klaren Überlebensvorteil zugunsten der Kombination (medianes OS: 43,9 vs. 29,2 Monate; HR 0,74; 95%-KI 0,60–0,92). Auch das mediane PFS war bedeutend verlängert (15,4 vs. 7,1 Monate; HR 0,56; 95%-KI 0,46–0,69), ebenso die ORR (52,6% vs. 23,0%). Auch in der prognostisch günstigen Risikogruppe ergaben sich Vorteile für die Kombination hinsichtlich des medianen PFS (21,4 vs. 12,8 Monate; HR 0,67; 95%-KI 0,46–0,97) und der ORR (66,2% vs. 43,1%).

Lokalisation der Metastasen: Deutliche Vorteile bei ungünstigen Manifestationen

In explorativen Analysen wurden Daten der Patient*innen mit Leber-, Lungen- und Knochenmetastasen gesondert ausgewertet. Die Kombinationstherapie führte bei allen drei Lokalisationen zu klinisch relevanten Verbesserungen versus Sunitinib.

Für Patient*innen mit Knochenmetastasen zeigte sich unter der mTKI-CPI-Kombination eine Reduktion des Progressionsrisikos um 57% gegenüber Sunitinib (HR 0,43; 95%-KI 0,30–0,64) und des Mortalitätsrisikos um 34% (HR 0,66; 95%-KI 0,45–0,95). Die ORR betrug hier 49,4% (vs. 9,3% unter Sunitinib).

Bei Lebermetastasen wurde das Progressionsrisiko mit Cabozantinib plus Nivolumab um 45% (HR 0,55; 95%-KI: 0,37–0,82) und das Sterberisiko um 35% (HR 0,65; 95%-KI: 0,43–0,97) verglichen mit Sunitinib reduziert. In der Subgruppe mit Lungenmetastasen lagen die entsprechenden Risikoreduktionen bei 44% (HR 0,56; 95%-KI: 0,46–0,69) bzw. 25% (HR 0,75; 95%-KI: 0,60–0,94). Unter der Kombinationstherapie war die ORR mehr als doppelt so hoch wie unter der Sunitinib-Monotherapie – bei Lebermetastasen 52,1% (95%-KI: 40,0–63,9) versus 21,4% (95%-KI: 11,6–34,4) und bei Lungenmetastasen 57,3% (95%-KI: 50,8–63,6) versus 27,9% (95%-KI: 22,4–33,9).

Sicherheit und Verträglichkeit: keine neuen Signale im Langzeitverlauf

Die Langzeitbeobachtung zeigte das bekannte Sicherheitsprofil [2–4] der Kombinations-

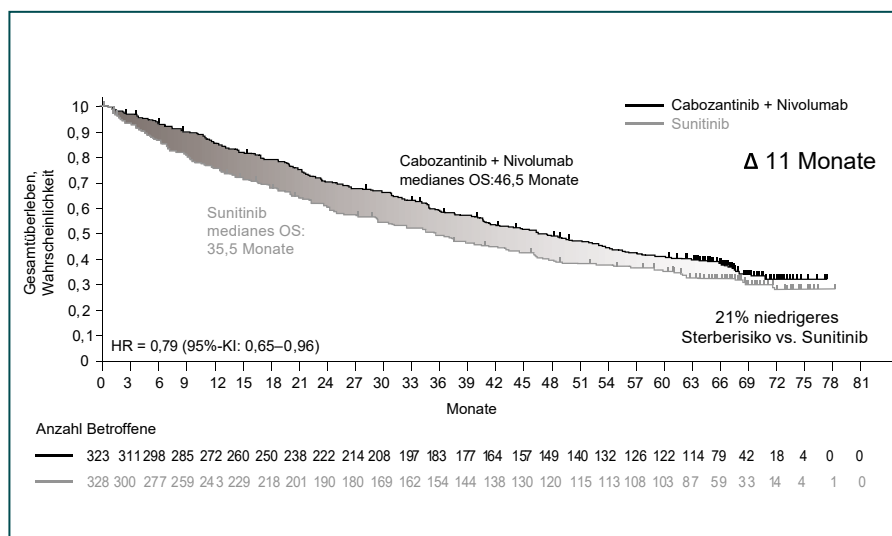


Abb. 1. Gesamtüberleben in der Intention-to-Treat (ITT)-Population unter Cabozantinib + Nivolumab vs. Sunitinib-Monotherapie. Medianes Follow-up: 67,6 Monate (Bereich: 60,2–80,2). Stratifiziertes Cox-Proportional-Hazard-Modell zur Berechnung der Hazard Ratio (HR) verwendet; mod. nach [1].

therapie. Unerwünschte Ereignisse (UE) \geq Grad 3 traten bei 67,8% der Patient*innen im Kombinationsarm auf, im Vergleich zu 55,3% unter Sunitinib. Therapieabbrüche aufgrund von UE betrafen 28% der Patient*innen unter Cabozantinib/Nivolumab (davon 10% nur Nivolumab, 11% nur Cabozantinib, 6% gleichzeitiges und 1% sequenzielles Absetzen), gegenüber 11% unter Sunitinib. Die 4 häufigsten UEs aller Schweregrade im Kombinationsarm waren Diarrhö (60%), Hand-Fuß-Syndrom (39%), Hypothyreose (37%) und Hypertonie (34%). Neue sicherheitsrelevante Signale wurden nicht beobachtet.

Einordnung in die Therapielandschaft und Leitlinienempfehlungen

Basierend auf den Ergebnissen der CheckMate-9ER-Studie wurde die Kombination aus Cabozantinib plus Nivolumab in mehreren nationalen und internationalen Leitlinien als eine empfohlene Erstlinientherapie beim aRCC aufgenommen – unabhängig vom IMDC-Risikoprofil der Patient*innen.

In Deutschland wird die Kombination in der S3-Leitlinie «Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Nierenzellkarzinoms» als Standardoption aufgeführt [5]. Auch die Onkopedia-Leitlinie empfiehlt sie explizit für die systemische Erstlinientherapie [6]. Die European Association of Urology (EAU) spricht eine starke Empfehlung für Cabozantinib plus Nivolumab in der Erstlinie aus [7]. Die European Society for Medical Oncology (ESMO) bewertet die Kombination als bevorzugte Behandlungsoption (Kategorie I, A) [8].

Neben Cabozantinib plus Nivolumab werden in den Leitlinien auch andere CPI-TKI-Kombinationen wie Pembrolizumab plus Axitinib,

Therapieentscheidung: Risikoprofile und Tumorbiologie

Ein wesentlicher Faktor bei der Therapiewahl ist das individuelle Risikoprofil der Patient*innen. Das International Metastatic RCC Database Consortium (IMDC) hat eine Klassifikation entwickelt, die Patient*innen mit aRCC in günstige, intermediäre und ungünstige Risikogruppen einteilt [10].

IMDC-Risikofaktoren:

- Karnofsky-Performance-Status < 80%
- Zeit von der Diagnose bis zur systemischen Therapie < 1 Jahr
- Hämoglobin unterhalb des unteren Normwertes
- Kalzium (Serum) > obere Normgrenze
- Neutrophilen-Anstieg (> Normgrenze)
- Thrombozyten-Anstieg (> Normgrenze)

IMDC-Risikogruppen:

- Günstige Prognose (0 Risikofaktoren)
 - mOS ca. 35–43 Monate
- Intermediäre Prognose (1–2 Risikofaktoren)
 - mOS ca. 22–27 Monate
- Ungünstige Prognose (\geq 3 Risikofaktoren)
 - mOS ca. 8–11 Monate

Die **Lokalisation der Metastasen** stellt einen weiteren entscheidenden Faktor in der Therapieplanung dar. Metastasen in Knochen, Leber oder Lunge sind häufig mit einer ungünstigeren Prognose assoziiert. Eine Kombinationstherapie, die sowohl immunmodulierende als auch direkte tumorhemmende Eigenschaften aufweist, kann im Vergleich zu einer Sunitinib-Monotherapie in diesen Fällen vorteilhaft sein [11]. Explorative Analysen zeigen, dass die mTKI-CPI-Kombination Cabozantinib + Nivolumab vs. Sunitinib bei diesen Subgruppen mit Metastasen in Knochen, Leber oder Lunge besonders wirksam ist und das progressionsfreie Überleben im Vergleich zur Sunitinib-Monotherapie deutlich verlängern kann [1].

Pembrolizumab plus Lenvatinib oder Ipilimumab plus Nivolumab berücksichtigt. Die Entscheidung über die spezifische Kombination erfolgt unter Berücksichtigung individueller Risikofaktoren, Tumorbiologie sowie möglicher Komorbiditäten.

Fazit

Die Kombination aus Cabozantinib plus Nivolumab überzeugt in der Langzeitbeobachtung der CheckMate-9ER-Studie durch eine konsistente, klinisch bedeutsame Überlegenheit gegenüber Sunitinib in der Gesamtpopulation – bei OS, PFS, ORR und DoR. Das

Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil war weiterhin überzeugend und stimmte mit früheren Nachbeobachtungen überein. Damit bekräftigen die Langzeitdaten den Stellenwert von Cabozantinib plus Nivolumab in der Erstlinientherapie beim fortgeschrittenen Nierenzellkarzinom.

Literatur

- 1 Motzer RJ et al.: Presented at ASCO GU 2025. J Clin Oncol 2025;53(suppl 5):abstr 439.
- 2 Choueiri TK et al.: N Engl J Med 2021;384:829–841.
- 3 Motzer RJ et al.: Lancet Oncol 2022;23:888–898.
- 4 Powles T et al.: ESMO Open 2024;9:102994.
- 5 Leitlinienprogramm Onkologie, S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Nierenzellkarzinoms, 2024. <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/nierenzellkarzinom> (letzter Aufruf 04/2025).
- 6 Onkopedia, Nierenzellkarzinom – Hypernephrom, 2024. <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/nierenzellkarzinom-hypernephrom/@guideline/html/index.html> (letzter Aufruf 04/2025).
- 7 European Association of Urology (EAU), Renal Cell Carcinoma – Guidelines, 2024. <https://uroweb.org/guidelines/renal-cell-carcinoma> (letzter Aufruf 04/2025).
- 8 European Society for Medical Oncology (ESMO), Renal Cell Carcinoma – ESMO Clinical Practice Guidelines, 2024. <https://www.esmo.org/guidelines/guidelines-by-topic/esmo-clinical-practice-guidelines-genitourinary-cancers/renal-cell-carcinoma> (letzter Aufruf 04/2025).
- 9 Fachinformation Cabometyx®, aktueller Stand (04/2025).
- 10 Motzer RJ et al.: J Clin Oncol 2020;38:1952–1961.
- 11 Grünwald V et al.: Int J Cancer 2025;15:1326–1335.

Der Multitarget-TKI Cabozantinib: breit gefächerte Zulassung

- Nierenzellkarzinom (RCC):
 - Zugelassen als Monotherapie
 - für die Erstlinienbehandlung von erwachsenen Patient*innen mit mittlerem oder hohem Risiko [9],
 - bei Erwachsenen nach vorangegangener zielgerichteter Therapie gegen VEGF (vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor) [9].
 - Zugelassen als Kombinationstherapie mit Nivolumab für die Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen RCC bei Erwachsenen [9].
- Leberzellkarzinom (HCC):
 - Zugelassen als Monotherapie für die Behandlung von Erwachsenen, die zuvor mit Sorafenib behandelt wurden [9].
- Differenziertes Schilddrüsenkarzinom (DTC):
 - Zugelassen als Monotherapie für die Behandlung von Erwachsenen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem DTC, die refraktär gegenüber Radiojod (RAI) sind oder dafür nicht infrage kommen und bei denen es während oder nach einer vorherigen systemischen Therapie zum Progress kam [9].

Weitere Informationen bei
Ipsen Pharma GmbH
www.ipsen.com/germany/