

Urologische Entitäten

Mehr Evidenz zur Behandlung von Nierenzell-, Urothel- und Prostatakarzinom

Bei den urologischen Entitäten zeigen sich viele Fortschritte in der Behandlung sowie bei der Einordnung von etablierten, neuen und kombinierten Therapieoptionen. Die Einführung von effektiven Medikationen in frühere Therapielinien beeinflusst bei allen Tumortypen die Therapielandschaft.

Nierenzellkarzinom

OS-Verlängerung mit Lenvatinib plus Pembrolizumab

Die Kombination von Lenvatinib und Pembrolizumab wurde auf Basis der Ergebnisse der CLEAR-Studie für die Erstlinientherapie beim fortgeschrittenen Nierenzellkarzinom (RCC) zugelassen. Beim diesjährigen ASCO-Kongress wurde die präspezifizierte finale Analyse zum Gesamtüberleben (OS) mit einer medianen Nachbeobachtungszeit von 4 Jahren präsentiert (1).

Die CLEAR-Studie verglich in drei Studienarmen Lenvatinib plus Pembrolizumab versus Lenvatinib plus Everolimus versus Sunitinib. In die präsentierte Auswertung gingen die Daten von 712 Patienten ein, die mit Lenvatinib plus Pembrolizumab oder Sunitinib behandelt wurden. Es wurde ein signifikanter Vorteil für die Kombinationstherapie im Vergleich zur Monotherapie festgestellt (Hazard Ratio [HR]: 0,79; 95%-Konfidenzintervall [KI]: 0,63–0,99; $p = 0,0424$). Nach 24 Monaten lebten 80,4 versus 69,6% im Lenvatinib plus Pembrolizumab-Arm bzw. Sunitinib-Arm und nach 36 Monaten 66,4 versus 60,2% der Patienten. Der Median lag bei 53,7 versus 54,3 Monaten. Unter Berücksichtigung der nachfolgenden Therapielinien – 56,6% der Patienten im Sunitinib-Arm erhielten einen PD-(L)1-Checkpointinhibitor – ergab sich ein grösserer Vorteil durch Lenvatinib plus Pembrolizumab. Das Risiko zu versterben wurde um 45% reduziert (HR: 0,55; 95%-KI: 0,44–0,69), mit einem Median von 32 Monaten im Sunitinib-Arm und einem nicht erreichten Median im Kombinationsarm. Während bei Patienten mit niedrigem Risiko laut IMDC-Risikokriterien in beiden Studienarmen ähnliche OS-Kurven beob-

achtet wurden (HR: 0,94; 95%-KI: 0,58–1,52), zeigte sich für Patienten mit mittlerem oder hohem Risiko eine Verlängerung des medianen OS von 34,3 auf 47,9 Monate (HR: 0,74; 95%-KI: 0,57–0,96).

Mit der längeren Nachbeobachtungszeit bestätigte sich auch der Vorteil bezüglich des progressionsfreien Überlebens (PFS) im Lenvatinib/Pembrolizumab-Arm mit einer Hazard Ratio von 0,47 (95%-KI: 0,38–0,57; $p < 0,0001$). Das mediane PFS betrug 23,9 versus 9,2 Monate, nach 24 Monaten lebten 49,0 versus 23,4%, nach 36 Monaten 37,3 versus 17,6% der Patienten ohne Progress. Ein Ansprechen zeigten 71,3 versus 36,7% der Patienten, mit einem kompletten Ansprechen (CR) bei 18,3% der Patienten im Lenvatinib plus Pembrolizumab-Arm. Die Dauer des Ansprechens lag bei 26,7 versus 14,7 Monaten (HR: 0,57; 95%-KI: 0,43–0,76) und bei 43,7 Monaten für Patienten mit CR unter Lenvatinib plus Pembrolizumab. Es wurden keinen neuen Sicherheitssignale beobachtet.

Pembrolizumab plus Axitinib als Erstlinienbehandlung

Ebenfalls beim ASCO-Kongress wurde die 5-Jahres-Analyse der Studie KEYNOTE-426 präsentiert, in der die Erstlinientherapie mit Pembrolizumab (für die Dauer von 2 Jahren) plus Axitinib versus Sunitinib bei Patienten mit fortgeschrittenem, klarzelligem Nierenzellkarzinom untersucht wurde (2). In die Phase-III-Studie wurden 861 Patienten eingeschlossen. Der duale primäre Studienendpunkt waren das PFS und das OS der ITT(intent-to-treat)-Population. Mit einer medianen Nachbeobachtungszeit von 67,2 Monaten wurde eine

konsistente Verlängerung des PFS im experimentellen Arm nachgewiesen. Die PFS-Raten nach 36, 48 und 60 Monaten lagen bei 29,2 versus 16,0%, 20,9 versus 11,9% sowie 18,3 versus 7,3% (HR: 0,69; 95%-KI: 0,59–0,81). Im Median lebten die Patienten 15,7 Monate unter Pembrolizumab plus Axitinib versus 11,1 Monate unter Sunitinib progressionsfrei. Ein Ansprechen wurde bei 60,6 versus 39,6% der Patienten beobachtet, mit einer medianen Dauer von 23,6 versus 15,3 Monaten. Eine komplette Remission erreichten 11,6 versus 4,0% der Patienten.

Auch bezüglich des OS wurde ein signifikanter Unterschied berichtet (HR: 0,84; 95%-KI: 0,71–0,99), mit OS-Raten von 62,6 versus 53,8% (36 Monate), 49,2 versus 45,0% (48 Monate) und 41,9 versus 37,1% (60 Monate). Unter Berücksichtigung einer nachfolgenden Therapielinie; fiel das Ergebnis noch besser aus; das Risiko zu versterben konnte mit Pembrolizumab plus Axitinib um 33% reduziert werden (HR: 0,67; 95%-KI: 0,52–0,84) – mit einem medianen OS von 38,8 versus 25,3 Monaten. Von 120 Patienten, die 35 Pembrolizumab-Therapiezyklen komplettierten, überlebten 70,7% mindestens 60 Monate und davon 32,8% ohne Progress.

Die Ergebnisse stützen Pembrolizumab plus Axitinib als Therapiestandard bei zuvor unbehandeltem, fortgeschrittenem, klarzelligem RCC, schlussfolgerten die Autoren.

Urothelkarzinom

Kein Überlebensvorteil durch Atezolizumab

Die Phase-III-Studie IMvigor130 konnte in der Erstlinienbehandlung des metastasierten Urothelkarzinoms keinen OS-Vorteil durch die Gabe von Atezolizumab zusätzlich zu einer Chemotherapie (Platin plus Gemcitabin) zeigen. Unter Berücksichtigung des Ansprechens bis Woche 18 wurden auf Basis der finalen OS-Analyse für Patientensubgruppen

jedoch Hinweise auf mögliche Unterschiede zwischen den Studienarmen gesehen (3). Patienten, die nach 18 Wochen Induktionstherapie keine progrediente Erkrankung aufwiesen, hatten insgesamt keinen Vorteil von der zusätzlichen Atezolizumab-Gabe (HR: 0,84; 95%-KI: 0,63–1,10). Als etwas günstiger erwies sich Atezolizumab bei einer Kombination mit Cisplatin (HR: 0,68; 95%-KI: 0,41–1,11). Auch bei einer höheren PD-L1-Expression des Tumors (IC0/1 vs. IC2/3) profitierten die Patienten mit einem medianen OS von 56,0 versus 21,9 Monaten im Trend mehr von der zusätzlichen Atezolizumab-Gabe (HR: 0,63; 95%-KI: 0,32–1,26). Patienten mit einem Progress innerhalb der ersten 18 Therapiewochen profitierten ebenfalls stärker von Atezolizumab im Vergleich zu Placebo bei Kombination mit Cisplatin (HR: 0,56; 95%-KI: 0,30–1,04) sowie bei höherer PD-L1-Expression (HR: 0,30; 95%-KI: 0,09–0,99).

Kein Nutzen von Atezolizumab mit Cabozantinib nach vorangegangener Immuntherapie

Die Erstlinientherapie beim metastasierten RCC enthält in der Regel einen Checkpointinhibitor. Das wirft die Frage auf, ob die Kombination eines Tyrosinkinaseinhibitors (TKI) mit einem weiteren Checkpointinhibitor in einer folgenden Therapielinie sinnvoll ist. In der Phase-III-Studie CONTACT-03 wurde daher bei 522 Patienten, die in der ersten (55 bzw. 51%) oder zweiten Therapielinie (45 bzw. 48%) bereits einer Immuntherapie ausgesetzt waren, die zusätzliche Gabe von Atezolizumab zu Cabozantinib untersucht (4). Primäre Endpunkte waren das PFS und das OS.

Das mediane PFS lag bei 10,6 (mit Atezolizumab) versus 10,8 Monaten (ohne Atezolizumab) und die 12-Monats-PFS-Rate bei 44 versus 48% (HR: 1,03; 95%-KI: 0,83–1,28; $p = 0,784$). Auch bezüglich des OS wurde kein Unterschied zwischen den Studienarmen gesehen (HR: 0,94; 95%-KI: 0,70–1,27; $p = 0,690$). Nach 12 Monaten lebten 79 versus 76% der Patienten. In Subgruppenanalysen konnte keine Patientengruppe identifiziert werden, die stärker von Atezolizumab plus Cabozantinib

profitieren würde. Im kombinierten Therapiearm traten häufiger therapieassoziierte Nebenwirkungen Grad 3–4 (55,3 vs. 47,3%) und klinisch relevante therapieassoziierte Nebenwirkungen auf (24,0 vs. 11,7%).

Die Autoren schlossen aus den Ergebnissen, dass es wichtig sei, randomisierte, prospektive Studien durchzuführen, bevor Checkpointinhibitoren nach Versagen einer Immuntherapie in einer nachfolgenden Therapielinie wieder eingesetzt würden.

Längeres Überleben unter Erdafitinib-Therapie

Eine Studie, die einen Behandlungsvorteil für Patienten mit FGFR-alteriertem, fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom nach Checkpointinhibitor-Therapie zeigt, ist die THOR-Studie (5). In der Phase-III-Studie wurde Erdafitinib, ein oraler selektiver Pan-FGFR-TKI, bei Patienten mit FGFR-alterierten Tumoren mit einer Chemotherapie (Docetaxel oder Vinflunin) nach Wahl des Behandlers verglichen. In Kohorte 1 wurden 266 Patienten mit metastasiertem oder nicht resektablem Urothelkarzinom mit FGFR3/2-alterierten Tumoren und 1–2 vorangegangenen Therapielinien inklusive einer PD-(L)1-gerichteten Therapie eingeschlossen. Primärer Endpunkt war das OS.

Erdafitinib reduzierte das Risiko zu versterben um 36% im Vergleich zu einer Chemotherapie (HR: 0,64; 95%-KI: 0,47–0,88; $p = 0,005$). Mit einer medianen Nachbeobachtungszeit von 15,9 Monaten betrug das mediane OS 12,1 Monate im Erdafitinib-Arm versus 7,8 Monate im Chemotherapie-Arm. Aufgrund dieses Ergebnisses empfahl das IMDC, die Studie zu stoppen, zu entblenden und den Patienten des Chemotherapie-Arms, den Wechsel zu Erdafitinib zu ermöglichen. Das PFS wurde im Vergleich zur Chemotherapie unter Erdafitinib von 2,7 auf 5,6 Monate verlängert und das Risiko für einen Progress oder Tod um 42% verringert (HR: 0,58; 95%-KI: 0,44–0,78; $p = 0,0002$). Es sprachen 45,6 versus 11,5% der Patienten auf die Studienmedikationen an. 6,6% der Patienten im Erdafitinib-Arm versus 0,8% unter Chemotherapie erreichten eine CR ($p < 0,001$).

Klinisch relevante therapieassoziierte Nebenwirkungen wurden von 13,3% (Erdafitinib) versus 24,1% (Chemotherapie) der Patienten berichtet; 8,1 versus 13,4% der Patienten brachen die Studienmedikation aufgrund therapieassoziierteter Nebenwirkungen ab.

Prostatakarzinom

Talazoparib plus Enzalutamid in der Erstlinie

Mit der Phase-III-Studie TALAPRO-2 wurde der PARP-Inhibitor Talazoparib in Kombination mit Enzalutamid gegenüber alleinigem Enzalutamid in der Erstlinientherapie des metastasierten, kastrationsresistenten Prostatakarzinoms (mCRPC) bei HRR-defizienten Patienten geprüft. Die Ergebnisse zeigen das Potenzial für eine neue Erstlinienoption (6). In der randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Phase-III-Studie war als primärer Endpunkt das radiologisch bestätigte progressionsfreie Überleben (rPFS) definiert. Die Patienten wurden in 2 Kohorten in die Studie eingeschlossen: In Kohorte 1 wurden als «all-comers» 636 Patienten mit nicht defizienten oder nicht bekannten homologen Rekombinationsreparaturgen-Alterationen (HRR) mit 169 HRR-mutierten Patienten verglichen. Kohorte 2 («HRRm only») untersuchte Talazoparib plus Enzalutamid versus Placebo plus Enzalutamid bei 399 HRR-defizienten Patienten. Die Ergebnisse der 2. Kohorte wurden beim diesjährigen Kongress der ASCO präsentiert.

Die Studie erreichte ihren primären Endpunkt: Das Risiko für einen Progress oder Tod wurde durch die zusätzliche Gabe von Talazoparib zu Enzalutamid um 55% reduziert (HR: 0,45; 95%-KI: 0,33–0,61, $p < 0,0001$). Der Median betrug im Placebo-Arm 13,8 Monate und war im Talazoparib-Arm noch nicht erreicht. Der Wirksamkeitsvorteil durch die Talazoparib-Kombination wurde für alle präspezifizierten Subgruppen bestätigt. Mit 43 versus 53 Ereignissen waren die Daten für das OS noch unreif. Es wurde aber ein Trend zugunsten von Talazoparib plus Enzalutamid mit einer Hazard Ratio von 0,69 (95%-KI: 0,46–1,03, $p = 0,068$) beobachtet. Bei anderen wichtigen sekundären Endpunkten, wie der Zeit bis zum

PSA-Progress (HR: 0,41; 95%-KI: 0,30–0,57; $p < 0,0001$), der Zeit bis zur zytotoxischen Chemotherapie (HR: 0,46; 95%-KI: 0,31–0,70; $p = 0,0001$) und dem PFS der nachfolgenden Therapie (PFS2) (HR: 0,57; 95%-KI: 0,39–0,85; $p = 0,0045$) wurde der Vorteil im experimentellen Arm bestätigt. Ein Ansprechen wurde bei 67,1 versus 40,0% der Patienten gesehen ($p = 0,0015$), eine CR bei 38,4 versus 18,5%.

Therapieassoziierte Nebenwirkungen traten bei 90,9 versus 72,4% der Patienten auf, klinisch relevante therapieassoziierte Nebenwirkungen bei 13,6 versus 0%. Die Therapie mit Talazoparib bzw. Placebo wurde von 10,1 versus 7,0% der Patienten aufgrund von Nebenwirkungen abgebrochen. Die häufigsten Nebenwirkungen unter Talazoparib plus Enzalutamid waren Anämie (64,6%), Fatigue (33,3%), Neutropenie (32,3%), Thrombozytopenie (24,7%), Übelkeit (20,7%), Appetitlosigkeit (20,2%), Rückenschmerzen (19,7%) und Arthralgien (12,6%). Die Zeit bis zur Verschlechterung der Lebensqualität war im Vergleich zu Placebo plus Enzalutamid unter der Therapie mit Talazoparib plus Enzalutamid signifikant verlängert (HR: 0,69; 95%-KI: 0,49–0,97; $p = 0,032$).

Stellenwert der Radiotherapie im metastasierten kastrations-sensitiven Setting

Beim mCSPC unterliegt der Therapiestandard einem ständigen Wandel. Die Kombination mit einer Bestrahlung der Prostata sollte ein Standard für selektierte Patienten bleiben, so das Ergebnis der PEACE-1-Studie (7). Die Studie rekrutierte von November 2013 bis Dezember 2018 in vier Studienarme (2x2-Studiendesign): Den damaligen Standard, eine Androgendeprivations-therapie (ADT), ADT + Abirateron, ADT + Radiotherapie und ADT + Abirateron + Radiotherapie. Eingeschlossen wurden 1172 Patienten mit de novo mCSPC als primärer Endpunkt. Co-primäre Studienendpunkte waren das rPFS sowie das OS.

In der Kohorte mit niedrigem Krankheitsvolumen zeigte sich unter der Kombination mit Abirateron und Radiatio ein signifikant verlängertes rPFS gegenüber der alleinigen ADT (HR: 0,50; 99,9%-KI:

Auf einen Blick

- In der CLEAR-Studie zeigte sich für Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom (RCC) ein signifikanter Vorteil hinsichtlich des Gesamtüberlebens und des progressionsfreien Überlebens für eine Erstlinientherapie mit Lenvatinib plus Pembrolizumab versus Sunitinib.
- Die Gabe von Pembrolizumab plus Axitinib verlängert das progressionsfreie und das Gesamtüberleben von Patienten mit zuvor nicht behandeltem fortgeschrittenem RCC signifikant gegenüber Sunitinib. Die Ergebnisse der KEYNOTE-426-Studie stützen somit die Kombination von Immuntherapie und TKI als Therapiestandard beim fortgeschrittenen klarzelligen RCC.
- Beim metastasierten Urothelkarzinom ergab sich kein Vorteil von zusätzlichem Atezolizumab zur Chemotherapie. Hinweise auf einen grösseren Nutzen bei Kombination mit Cisplatin sowie bei höherer PD-L1-Expression wurden bestätigt.
- Die Phase-III-Studie CONTACT-03 konnte keinen Vorteil für eine Gabe von Atezolizumab nach vorangegangener Immuntherapie feststellen. Checkpointinhibitoren sollten nach Versagen der Immuntherapie erst nach Evidenz aus prospektiven Studien eingesetzt werden, so das Fazit.
- Von dem FGFR-gerichteten TKI Erdafitinib profitierten Patienten mit FGFR-alteriertem Urothelkarzinom nach 1 bis 2 vorangegangenen Therapielinien inklusive einer PD-(L)1-gerichteten Therapie. Die Therapie wurde zudem besser vertragen als die Kontroll-Chemotherapie.
- Ergebnisse der Phase-III-Studie TALAPRO-2 zeigen das Potenzial von Talazoparib plus Enzalutamid als neuer Erstlinientherapieoption beim metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinom bei HRR-Defizienz.
- Bei Männern mit de-novo metastasiertem, kastrationssensitivem Prostatakarzinom und geringer Tumorlast verlängert die Kombination aus Radiatio der Prostata mit einer intensivierten systemischen Therapie das PFS und die Zeit bis zur Kastrationsresistenz, so das Ergebnis der PEACE-1-Studie.

0,28–0,88). Das OS war für alle Kombinationen vergleichbar. Schwere Ereignisse im Urogenitaltrakt traten bei Patienten, die eine Radiatio erhielten, später auf. Am besten schnitt auch hier der Studienarm mit ADT + Abirateron + Radiatio ab. Das kastrationsresistenzfreie Überleben betrug 2,5 Jahre in den Studienarmen ohne und 3,4 Jahre in denen mit Radiotherapie (HR: 0,74; 95%-KI: 0,60–0,92; $p = 0,007$). Sowohl die Kombination von ADT mit Abirateron + Radiatio (HR: 0,32; 95%-KI: 0,23–0,44) als auch mit Abirateron (HR: 0,52; 95%-KI: 0,39–0,70) war der alleinigen ADT überlegen. Die Zugabe der Radiatio zu ADT + Abirateron verlängerte das kastrationsresistente Überleben wiederum signifikant (HR: 0,62; 95%-KI: 0,44–0,87).

Zusammenfassend erklärten die Autoren, dass mit der PEACE-1-Studie zum ersten Mal eine präventive Rolle der Radiotherapie für schwere urogenitale Ereignisse, unabhängig von der Metastasenlast, gezeigt wurde. ADT + Abirateron + Radiatio der Prostata sollte bei Männern mit de-novo mCSPC und geringer Tumorlast daher als Standard erwogen werden. Die zusätzliche Toxizität sei minimal. ■

Ine Schmale

Referenzen:

1. Motzer RJ et al.: Final prespecified OS analysis of CLEAR: 4-year follow-up of lenvatinib plus pembrolizumab vs sunitinib in patients with advanced renal cell carcinoma. ASCO 2023, Abstr. #4502.
2. Rini BI et al.: Pembrolizumab plus Axitinib versus sunitinib as first-line therapy for advanced clear cell renal cell carcinoma: 5-year analysis of KEYNOTE-426. ASCO 2023, Abstr. #LBA4501.
3. Grande E et al.: Overall survival by response to first-line induction treatment with atezolizumab + platinum/gemcitabine vs placebo + plt/gem in patients with metastatic urothelial carcinoma: Updated data from the IMvigor130 OS final analysis. ASCO 2023, Abstr. #4503.
4. Choueiri TK et al.: Efficacy and safety of atezolizumab plus cabozantinib vs cabozantinib alone after progression with prior immune checkpoint inhibitor treatment in metastatic renal cell carcinoma: Phase III CONTACT-03 study. ASCO 2023, Abstr. #LBA4500.
5. Loriot Y et al.: Phase 3 THOR study: Results of erdafitinib (erda) versus chemotherapy (chemo) in patients (pts) with advanced or metastatic urothelial cancer (mUC) with select fibroblast growth factor receptor alterations (FGFRalt). ASCO 2023, Abstr. #LBA4619.
6. Fizazi K et al.: TALAPRO-2: Phase 3 study of talazoparib (TALA) + enzalutamide (ENZA) versus placebo (PBO) + ENZA as first-line (1L) treatment for patients (pts) with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) harboring homologous recombination repair (HRR) gene alterations. ASCO 2023, Abstr. #5004.
7. Bossi A et al.: Prostate irradiation in men with de novo, low-volume, metastatic, castration-sensitive prostate cancer (mCSPC): Results of PEACE-1, a phase 3 randomized trial with a 2x2 design. ASCO 2023, Abstr. #LBA5000.