

## Urologische Tumoren

### Late-Breaking-Abstract #1 kommt aus der Uro-Onkologie

Beim ESMO-Jahreskongress wurden in mehreren spezialisierten Vortragsitzungen Fortschritte für die Behandlung urologischer Tumoren gezeigt. In zwei Präsidentsitzungen konnten Studien mit praxisverändernden Ergebnissen in der Uro-Onkologie überzeugen. Als Late-Breaking-Abstract Nummer 1 stellte Prof. Dr. Silke Gillessen, Bellinzona, die Ergebnisse der PEACE-3-Studie vor.

#### Prostatakarzinom

##### Praxisverändernde Ergebnisse mit Enzalutamid plus Radium-223

Für die Behandlung des metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinoms (mCRPC) sind Abirateron (Zytiga® und Generika) und Enzalutamid (Xtandi™) Standardbehandlungen. Während mit der Kombination Abirateron plus Radium-223 das symptomatisch-skelettal ereignisfreie Überleben (primärer Endpunkt) in der ERA-223-Studie nicht erreicht

wurde, verlängerte die Gabe von sechs Zyklen Radium-223 (Xofigo®) zu Enzalutamid (160 mg täglich) in der PEACE-3-Studie das radiologische progressionsfreie Überleben (rPFS, primärer Endpunkt) signifikant (1). In die randomisierte Phase-III-Studie wurden 446 mCRPC-Patienten mit Knochenmetastasen eingeschlossen, die keine oder milde Symptome aufwiesen. Ausschlusskriterien waren eine vorangegangene Therapie mit Enzalutamid oder Radium-223 sowie viszerale Metastasen. Nach Einschluss der ersten 119 Patienten wurde eine knochenprotektive Substanz obligatorisch in die Behandlung integriert.

Die Patienten waren median 70 Jahre alt und wiesen einen medianen PSA-Wert von 25,3 bzw. 23,0 ng/ml auf. Ein Drittel der Patienten hatte im metastasierten hormonsensitiven Stadium bereits Docetaxel erhalten, aber nur 2–3% Abirateron. Etwa die Hälfte der Patienten wies < 10 Knochenläsionen auf und 42–44% ≥ 10 Läsionen.

Die Therapie mit Enzalutamid wurde durch die zusätzliche Radium-223-Behandlung nicht beeinträchtigt. Im Median wurde Enzalutamid über 17,3 Monate im Kombinationsarm und über 14,0 Monate im Monotherapiearm appliziert. 87,9% der Patienten im Kombinationsarm erhielten die geplanten sechs Zyklen Radium-223. Die Studie erreichte ihren primären Endpunkt. Das mediane rPFS betrug 19,4 versus 16,4 Monate, das Risiko für einen Progress wurde um 31% reduziert (Hazard Ratio [HR]: 0,69; 95%-Konfidenzintervall [KI]: 0,54–0,87; p = 0,0009). Nach 24 Monaten lebten 45 versus 36% der Patienten ohne Krankheitsprogress. Alle untersuchten Subgruppen profitierten von der zusätzlichen Behandlung mit Radium-223. Auch

das Gesamtüberleben (OS), ein sekundärer Endpunkt, wurde signifikant von median 35,0 auf 42,3 Monate verlängert (HR: 0,69; 95%-KI: 0,52–0,90; p = 0,0031). Die Zeit bis zur nächsten systemischen Therapie lag bei median 29,9 versus 50,9 Monaten (HR: 0,57; 95%-KI: 0,44–0,75; p < 0,0001). Nach 24 Monaten erhielten 30 versus 51% der Patienten eine nächste systemische Therapie. Die Zeit bis zur Verschlechterung der Schmerzen (HR: 1,02; 95%-KI: 0,77–1,36) und die Zeit bis zum ersten symptomatischen skelettalen Ereignis (HR: 0,93; 95%-KI: 0,62–1,38) war zwischen den beiden Therapiearmen nicht verschieden. Therapieassoziierte Nebenwirkungen Grad 3–4 wurden bei 28 versus 19% der Patienten im Kombinations- bzw. Monotherapiearm berichtet. 8 versus 7% der Patienten brachen die Enzalutamid-Therapie aufgrund von Nebenwirkungen ab.

Die Ergebnisse der PEACE-3-Studie stützen die Kombination von Enzalutamid plus sechs Zyklen Radium-223 als potenzielle Erstlinientherapie des mCRPC mit Knochenmetastasen bei Patienten, die noch keinen Androgenrezeptorinhibitor erhalten haben. Bei dieser Behandlung sollte immer eine knochenprotektive Substanz eingesetzt werden, so Prof. Gillessen. Ein besonderes Augenmerk müsse bei der Enzalutamid-Therapie mit oder ohne Radium-223 auch auf den Blutdruck gelegt werden, bemerkte Diskutant Prof. Dr. Karim Fizazi, Paris. Ein Drittel der Patienten beider Studienarme wies Bluthochdruck Grad ≥ 3 auf. Dennoch, Enzalutamid plus Radium-223 sei nun eine neue Option für Patienten mit mild-symptomatischer, aber auch ohne symptomatische Erkrankung.

#### Finale OS-Ergebnisse bestätigen Cabozantinib plus Atezolizumab

Für mCRPC-Patienten, die nach neuartiger Hormontherapie (NHT) einen Krankheitsprogress erleiden, wurde in der randomisierten Phase-III-Studie CONTACT-02 der Wechsel auf eine weitere NHT (Abirateron oder Enzalutamid) gegenüber der Kombination eines Tyrosinkinase-

### Auf einen Blick

- Enzalutamid plus Radium-223 ist eine neue Option für Prostatakarzinompatienten mit mild-symptomatischer, aber auch nicht symptomatische Erkrankung.
- Für selektierte Subgruppen, insbesondere mit Leber- oder Knochenmetastasen, könnte Cabozantinib plus Atezolizumab eine effektive Therapieoption nach Progress unter einer NHT sein.
- Für die Behandlung des mHSPC erweitert Darolutamid plus ADT mit oder ohne Docetaxel als ein Therapiestandard das Armamentarium.
- Die Ergebnisse der NIAGARA-Studie stützen die perioperative Gabe von Durvalumab in Kombination mit einer neoadjuvanten Chemotherapie als potenziellen neuen Standard für Cisplatin-geeignete Patienten mit MIBC.
- Nivolumab plus Gemcitabin und Cisplatin ist eine Standard-Erstlinienoption für Cisplatin-geeignete Patienten mit nicht rezidierbarem oder metastasiertem Urothelkarzinom, die durch die Lebensqualitätsdaten bestätigt wird.
- Die finale Analyse der LITESPARK-005-Studie bestätigt signifikante Unterschiede zugunsten von Belzutifan im Vergleich mit Everolimus bezüglich des PFS und des ORR. Der zweite duale primäre Endpunkt, eine signifikante OS-Verlängerung, wurde nicht erreicht.

(TKI) mit einem Checkpoint-Inhibitor (ICI) untersucht (2). Eingeschlossen wurden 575 Patienten in einem Alter von median 71 Jahren und einer medianen Behandlungsdauer von 12 Monaten mit der ersten NHT. Duale primäre Endpunkte waren das PFS und das OS. Mit einer medianen Nachbeobachtungszeit von 14,3 Monaten zeigten die Ergebnisse zum PFS einen signifikanten Vorteil für den Wechsel des Wirkmechanismus. Die Ergebnisse der finalen OS-Analyse und aktualisierte PFS-Daten wurden beim diesjährigen ESMO mit einer medianen Nachbeobachtungszeit von 24,0 Monaten präsentiert.

Mit Cabozantinib (Cabometyx®) plus Atezolizumab (Tecentriq®) wurde ein medianes PFS von 6,3 Monaten erreicht, gegenüber 4,2 Monaten im NHT-Arm (HR: 0,65; 95%-KI: 0,50–0,84;  $p = 0,0007$ ). Für die Subgruppe mit Lebermetastasierung reduzierte sich das PFS-Risiko um 57% (HR: 0,43; 95%-KI: 0,27–0,68), mit Knochenmetastasierung um 33% (HR: 0,67; 95%-KI: 0,50–0,88). Die finale OS-Analyse ergab keinen signifikanten Unterschied zwischen den Kaplan-Meier-Kurven. Im Median lebten die Patienten 14,8 versus 15,0 Monate; ihr Risiko zu versterben konnte um 11% reduziert werden (HR: 0,89; 95%-KI: 0,72–1,10;  $p = 0,30$ ). Auch bezüglich des OS profitierten Patienten mit Lebermetastasen (HR: 0,68; 95%-KI: 0,47–1,00;  $p = 0,051$ ) oder mit Knochenmetastasen (HR: 0,79; 95%-KI: 0,63–1,00,  $p = 0,046$ ) stärker von der TKI-ICI-Kombination.

Als Ursache für die fehlende Signifikanz bei den Veränderungen der OS-Kurven der ITT-Population wurde gemutmasst, dass ein Drittel der Patienten im Cabozantinib-Atezolizumab-Arm als nachfolgende Therapie eine NHT erhielt. Ausserdem wurden im NHT-Arm mehr Patienten (74 versus 87%) nach der Studienmedikation mit einem Taxan behandelt. Die Auswertung weiterer sekundärer Studienendpunkte zeigte eine vergleichbare Zeit bis zur Verschlechterung der Lebensqualität in beiden Studienarmen. Die Zeit bis zum Start einer Chemotherapie sowie die Zeit bis zu skelettalen Ereignissen war länger im Cabozantinib-Atezolizumab-Arm.

### **Vorteil für Darolutamid plus ADT in der Phase-III-Studie ARANOTE**

Die ARASENS-Studie zeigte einen Vorteil für die Therapie des metastasierten hormonsensitiven Prostatakarzinoms (mHSPC) mit Darolutamid (Nubeqa®) zusätzlich zu Androgendepressionstherapie (ADT) und Docetaxel. Die Phase-III-Studie ARANOTE wurde initialisiert, um die Gabe von Darolutamid zusätzlich zur alleinigen ADT zu prüfen (3). 669 Patienten erhielten 2:1-randomisiert Darolutamid plus ADT oder Placebo plus ADT. Der primäre Endpunkt war das rPFS.

Nach 24 Monaten lebten noch 70,3 versus 52,1% der Patienten progressionsfrei. Das Risiko für einen Progress wurde um 46% reduziert (HR: 0,54; 95%-KI: 0,41–0,71;  $p < 0,0001$ ). Der Vorteil der zusätzlichen Darolutamid-Gabe wurde konsistent über alle untersuchten Subgruppen gesehen, z. B. bei High-Volume- (HR: 0,60; 95%-KI: 0,44–0,80) und Low-Volume-Erkrankung (HR: 0,30; 95%-KI: 0,15–0,60). Auch bezüglich aller sekundären Endpunkte profitierten die Patienten von der zusätzlichen Gabe von Darolutamid. Es wurde sowohl die Zeit bis zur kastrationsresistenten Erkrankung (HR: 0,40; 95%-KI: 0,32–0,51) als auch bis zu progredienten Schmerzen (HR: 0,72; 95%-KI: 0,54–0,96) verlängert. Das Risiko für einen PSA-Progress wurde um 69% reduziert (HR: 0,31; 95%-KI: 0,23–0,41).

Trotz einer längeren Therapiedauer unter Darolutamid versus Placebo (24,2 vs. 17,3 Monate) war die Inzidenz an Nebenwirkungen vergleichbar. Es brachen 6,1% der Patienten die Studienmedikation im Darolutamid-Arm ab versus 9,0% im Placebo-Arm.

### **Muskelinvasives Harnblasenkarzinom**

#### **Paradigmenwechsel mit perioperativer Durvalumab-Therapie**

Auch für die Behandlung des muskelinvasiven Harnblasenkarzinoms wurden Fortschritte gezeigt. Die randomisierte Phase-III-Studie NIAGARA untersuchte vier Zyklen Gemcitabin plus Cisplatin mit oder ohne Durvalumab (Imfinzi®) gefolgt von radikaler Zystektomie gefolgt von acht Zyklen Durvalumab oder keiner weiteren Therapie (4). Eingeschlossen wurden insgesamt 1063 Patienten im Sta-

dium cT2-T4a N0/1 M0. Die dualen primären Endpunkte waren das ereignisfreie Überleben (EFS) und die Rate an pathologischen Komplettremissionen (pCR).

Die Patienten waren median 65 bis 66 Jahre alt, in drei Viertel der Fälle (ehemalige) Raucher und mehrheitlich (82%) männlich. 73% der Tumoren waren PD-L1 hoch exprimierend und die regionalen Lymphknoten waren bei 5–6% der Patienten involviert.

Das EFS war mit einer medianen Nachbeobachtungszeit von 42,3 Monaten signifikant länger im Durvalumab-Arm verglichen mit dem Kontrollarm. Der Median betrug ohne Durvalumab 46,1 Monate und war im Durvalumab-Arm nicht erreicht. Das Risiko für ein Ereignis wurde um 34% reduziert (HR: 0,68; 95%-KI: 0,56–0,82;  $p < 0,0001$ ). Nach 12 Monaten lebten 76,0 versus 69,9% und nach 24 Monaten 67,8 versus 59,8% der Patienten ereignisfrei. In Subgruppenanalysen wurde der EFS-Vorteil durch Durvalumab für alle untersuchten Subgruppen gezeigt. Auch der zweite primäre Endpunkt wurde mit einer Ansprechrates von 37,3 versus 27,5% erreicht ( $p = 0,0005$ ). Der Median für das OS, der erste hierarchisch folgende sekundäre Endpunkt, war in beiden Studienarmen noch nicht erreicht. Die 12- und 24-Monats-OS-Raten lagen im Durvalumab-Arm bei 89,5 bzw. 82,2% und im Kontrollarm bei 86,5 bzw. 75,2% (HR: 0,75; 95%-KI: 0,59–0,93;  $p = 0,0106$ ). Die perioperative Durvalumab-Gabe in Kombination mit Chemotherapie war gut handhabbar. Es wurden keine neuen Sicherheitssignale beobachtet. Die Operation wurde durch den ICI nicht beeinflusst.

Auch in der CheckMate 901-Studie wurde die Kombination von Gemcitabin und Cisplatin mit einem ICI untersucht. In dieser Phase-III-Studie wurde Nivolumab plus Chemotherapie bei therapie-naiven Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Urothelkarzinom eingesetzt. Den bereits veröffentlichten signifikanten Ergebnissen zu OS, PFS und ORR, mit Vorteil für das Nivolumab-haltigen Regime gegenüber der alleinigen Chemotherapie, wurden nun Lebensqualitätsdaten hinzugefügt (5). Gemessen wurde die Lebensqualität über die Fragebögen EORTC QLQ-C30

und EQ-5D-5L bis Woche 16. Die Werte für die gesamte gesundheitsbezogene Lebensqualität, die körperliche Funktion, die Alltagsbewältigung, Fatigue und die EQ-VAS-Einschätzung waren unter Therapie mit Nivolumab plus Chemotherapie der alleinigen Chemotherapie nicht unterlegen. In der 16. Woche war der Anteil an Patienten mit klinisch relevanter Verbesserung sowie Verschlechterung in beiden Therapiearmen vergleichbar. Im weiteren Therapieverlauf wurde unter Nivolumab-Monotherapie tendenziell eine Verbesserung der Lebensqualität gesehen.

### Nierenzellkarzinom

#### Belzutifan als Therapieoption mit finaler Analyse bestätigt

Die vorläufigen Ergebnisse der Phase-III-Studie LITESPARK-005 zeigten bei vorbehandelten RCC-Patienten einen Vorteil der Belzutifan-Therapie gegenüber Everolimus bezüglich des PFS und des Ansprechens (ORR). Beim ESMO wurde nun die finale Analyse der Studienergebnisse präsentiert (6). Das oral applizierte Belzutifan (Welireg®) ist der erste Wirkstoff einer neuen zielgerichteten Medikamentenklasse. Es bindet an HIF-2 $\alpha$  und verhindert damit

die Dimerisierung mit HIF-1 $\beta$  und die Aktivierung des verbundenen Signalwegs. In LITESPARK-005 erhielten insgesamt 746 RCC-Patienten mit ein bis drei vorhergegangenen Therapielinien, darunter mindestens ein ICI und ein VEGFR-gerichteter TKI, randomisiert Belzutifan (120 mg) oder Everolimus (10 mg). Als duale primäre Endpunkte wurden das PFS und das OS untersucht.

Bei den eingeschlossenen Patienten handelte es sich um median 62- bis 63-Jährige, von denen etwa die Hälfte ein und die andere Hälfte zwei bis drei TKI erhalten hatte. In der finalen Analyse wurde das vorteilhafte PFS mit einer Nachbeobachtungszeit von median 35,8 Monaten bestätigt. Die Hazard Ratio lag bei 0,75 (95%-KI: 0,63–0,88) und das mediane PFS betrug in beiden Studienarmen 5,6 Monate. Nach 12 Monaten lebten 33,7 versus 17,6% und nach 24 Monaten 17,5 versus 4,1% der Patienten ohne Progress. Es profitierten alle untersuchten Subgruppen stärker von Belzutifan als von Everolimus. Bezüglich des zweiten primären Endpunkts wurde kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen beobachtet. Im Median lebten die Betroffenen 21,4 versus 18,2 Monate (HR: 0,92; 95%-KI: 0,77–1,10;

$p = 0,18$ ). Die 12- und 24-Monats-OS-Raten lagen bei 67,9 versus 65,8% bzw. 45,2 versus 41,2%. Ein Ansprechen wurde bei 22,7 versus 3,5% der Patienten berichtet und die Dauer des Ansprechens wies mit median 19,3 versus 13,7 Monaten auf einen besseren Nutzen durch Belzutifan hin. ■

Ine Schmale

#### Referenzen:

1. Gillessen S et al.: A randomized multicenter open-label phase III trial comparing enzalutamide vs a combination of Radium-223 and enzalutamide in asymptomatic or mildly symptomatic patients with bone metastatic mCRPC. Results of EORTC-GUCG 1333/PEACE-3, an EORTC/CTI/CUOG/LACOG/UNICANCER-GETUG cooperative study. ESMO 2024, Abstr. #LBA1.
2. Agarwal N et al.: Cabozantinib plus atezolizumab versus 2nd novel hormonal therapy (NHT) in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC): Final overall survival (OS) results of the phase 3, randomized, CONTACT-02 study. ESMO 2024, Abstr. #LBA67.
3. Saad F et al.: Efficacy and safety of darolutamide plus androgen-deprivation therapy in patients with metastatic hormone-sensitive prostate cancer from the phase 3 ARANOTE trial. ESMO 2024, Abstr. #LBA68.
4. Powles TB et al.: A randomized phase 3 trial of neoadjuvant durvalumab plus chemotherapy followed by radical cystectomy and adjuvant durvalumab in muscle-invasive bladder cancer (NIAGARA). ESMO 2024, Abstr. #LBA5.
5. Bedke J et al.: Health-related quality of life from the Check-Mate 901 trial of nivolumab as first-line therapy for unresectable or metastatic urothelial carcinoma. ESMO 2024, Abstr. #19620.
6. Rini BI et al.: Final analysis of the phase III LITESPARK-005 study of belzutifan versus everolimus in participants with previously treated advanced clear cell renal cell carcinoma. ESMO 2024, Abstr. #LBA74.