

ASCO 2020

Highlights zum Prostatakarzinom

Abstract 5500

Eine randomisierte Phase-II-Studie LU-PSMA-617- versus Cabacitaxel bei metastasiertem kastrationsresistenten Patienten mit Prostatakarzinom nach Progress unter Docetaxel

Fragestellung und Hintergrund:

177 Lutetium PSMA -617 ist ein Betastrahler, der an das prostata-spezifische Membranantigen PSMA bindet. In Deutschland ist diese Therapie nicht zugelassen, wird aber flächendeckend off-label durchgeführt.

Die Therapiestudie ist die erste randomisierte Studie, die Lutetium -PSMA gegen Cabacitaxel bei Männern mit fortgeschrittenem Karzinom überprüft.

In Australien wurden 200 Männer mit metastasiertem Prostatakarzinom nach Versagen einer Docetaxel Therapie im Progress, definiert als PSA-Anstieg bei einem PSA von > 20ng/ml und PSMA-Positivität im FDGP-PET-CT entweder in die Therapie mit Cabacitaxel 20mg/m² bis zu 10 Zyklen oder in bis zu 6 Zyklen Lutetium PSMA-Therapie randomisiert. Die Patienten wurden stratifiziert nach Krankheitslast, vorheriger Enzalutamid- bzw. Abiraterontherapie und Studienzentrum.

Ergebnisse:

Der primäre Endpunkt war PSA-Ansprechen, definiert als PSA-Reduktion von über 50%. Sekundäre Endpunkte waren unter anderem PSA-progressionsfreies Überleben sowie das gesamte Überleben.

Die Studie war positiv für den primären Endpunkt. 37% der Patienten im Cabacitaxelarm hatten ein PSA-Ansprechen gegenüber 66% im Lutetiumarm. Daten zum Gesamtüberleben sind ausstehend.

Zusammenfassung der Autoren:

Bei Männern mit progressiver Erkrankung unter Docetaxel war Lutetium-PSMA aktiver als Cabacitaxel mit tolerierbaren Nebenwirkungen(Grad III-IV im Cabacitalearm 54% versus 35% im Lutetiumtherapiearm)

Kommentar:

Eine überfällige Studie mit präliminären Ergebnissen, die allerdings erwarten lassen, dass die Lutetiumtherapie weiter in den Vordergrund gelangt.

Die Daten sind noch unreif und das PSA-Ansprechen alleine ist nicht ausreichend, um eine Überlegenheit zu zeigen

Beachtenswert ist unter den Nebenwirkungen die Xerostomie mit knapp 60% im Lutetiumarm.

Trotzdem wird mit dieser Studie die Tür für eine breitere Anwendung und zukünftige Zulassung des therapeutischen Verfahrens weiter geöffnet werden.

Abstract 5514, Abstract 5515, Abstract 5516

Gesamtüberleben in der ARAMIS Studie, der PROSPER Studie und der SPARTAN Studie beim nichtmetastasierten kastrationsrefraktären Prostatakarzinom

Fragestellung:

Verlängerung des Langzeitlebens in der Kombination aus Androgenentzugstherapie und Addition eines Androgeninhibitors der neuen Generation bei nicht metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom: Auswertung der Überlebensraten

Hintergrund:

Für Enzalutamid, Abalutamid und Darolutamid liegen Phase-III-Studien für Patienten mit nicht metastasiertem kastrationsrefraktären Prostatakarzinom vor. Diese Entität ist definiert als PSA-Verdoppelungszeit unter 10 Monaten.

Aus den drei Studien sind bereits Daten zum PSA-Ansprechen sowie zum progressionsfreien Überleben veröffentlicht worden. Auf dem diesjährigen ASCO wurden die Überlebenszeiten zu allen 3 Studien veröffentlicht.

Ergebnisse:

Darolutamid wurde in einer Dosis von 600mg 2x tgl. in Kombination mit ADT randomisiert gegen Placebo und ADT eingesetzt. In der finalen Analyse wurde ein signifikantes Überleben gezeigt mit einer 31%-igen Risikoreduktion bei einer *hazard ratio* von 0,69. Die wesentlichen Nebenwirkungen (Fatigue, arterielle Hypertonie und Arrhythmien) unterschieden sich nicht signifikant vom Placeboarm.

Ein ähnliches Patientenkollektiv wurde mit Apalutamid 240mg tgl. behandelt. Auch hier zeigte sich ein signifikanter Vorteil im Gesamtüberleben mit einer *hazard ratio* von 0,78 für den experimentellen Arm.

Die wesentlichen Nebenwirkungen waren Hypertonie, Stürze und Diarrhoen.

In der Prosper Studie wurde ein ähnliches Kollektiv mit Enzalutamid in einer Dosis von 160mg pro Tag gegen Placebo überprüft. Auch hier zeigte sich in der finalen Analyse ein signifikantes Gesamtüberleben für den experimentellen Arm mit einer *hazard ratio* von 0,73.

Die wesentlichen Nebenwirkungen waren Fatigue, Hypertension und muskuloskeletale Ereignisse.

Zusammenfassung der Autoren

Alle 3 Substanzen (Enzalutamid, Darolutamid, Apalutamid) führen zu einer Verlängerung des Gesamtüberlebens gegenüber Placebo bei Männern mit kastrationsrefraktärem nicht metastasiertem Prostatakarzinom und einem rasch ansteigenden PSA. Der Überlebensvorteil zeigte sich trotz crossover und trotz Zweitlinientherapien

Kommentar:

Die Überlebensvorteile in allen 3 randomisierten Phase-III-Studien sind beeindruckend. Trotzdem stellt sich die Frage nach der klinischen Bedeutung der Entität. In allen 3 Studien war alleine eine konventionelle Diagnostik gefordert. Mit zunehmend genauerer Diagnostik werden bei diesem Patientenkollektiv Metastasen zu finden sein, die dann ggfs. auch einer lokalen Therapie zugänglich sind.

Alle drei Substanzen sind für die Indikation mittlerweile zugelassen. Sollten sie eingesetzt werden, so sollte sich die Wahl der Substanz im Wesentlichen an den substanz-spezifischen Nebenwirkungen orientieren.

Abstract 5543

KEYNOTE-199 Kohorten) 4 und 5: Phase II Studie Pembrolizumab plus Enzalutamide beim Enzalutamid –resistenten metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinom

Fragestellung

Phase-II-Studie, die die Kombination aus Pembrolizumab + Enzalutamid bei Enzalutamid-resistenten Patienten mit metastasiertem kastrationsresistenten Prostatakarzinom – untersucht

Hintergrund

Pembrolizumab-Monotherapie hat begrenzte Aktivitäten beim metastasiertem Prostatakarzinom. Eine kleine Phase-II-Studie zeigt mögliche synergistische Effekte durch die Kombination Pembrolizumab und Enzalutamid.

In der Keynote-199-Studie wurden mehrere Kohorten untersucht, darunter ein größeres Kollektiv von 126 Patienten, die die Kombination aus Pembrolizumab und Enzalutamid erhielten.

Kohorte-4 bezog sich auf Patienten mit messbaren Läsionen während die Kohorte-5 Patienten mit Knochenmetastasen bzw. überwiegend Knochenmetastasen einschloss.

Ergebnisse

In Kohorte-4 erreichten 53% von 81 Patienten eine nachweisbare Reduktion der Tumormassen nach RECIST Kriterien, davon 23% eine Reduktion über 30%. In beiden Kohorten zusammen zeigte sich ein PSA-Ansprechen von 40% und ein Abfall von mehr als 50% in 14% aller Patienten.

Die Zeit bis zur PSA-Progression lag im Median bei 4,2 Monaten in beiden Kohorten.

Häufigste Nebenwirkungen jeglichen Grades waren Fatigue mit 24%, Hyperthyreose mit 16% und Exanthem mit 15%.

Zusammenfassung der Autoren:

Die Autoren folgern, dass die Hinzugabe von Pembrolizumab zu Enzalutamid nach Progression unter Enzalutamid eine Antitumoraktivität zeigt mit vereinzelt lang anhaltenden Ansprechen. Die Kombination wird in einer randomisierten Phase-III-Studie evaluiert.

Kommentar:

Noch hat die Immuntherapie keinen Stellenwert beim metastasierten Prostatakarzinom.

Alleine multizentrische Phase-III-Studien werden zeigen, ob für die Kombination mit Androgenblockern der neuen Generation oder mit Chemotherapie überhaupt ein Stellenwert gefunden werden kann.