

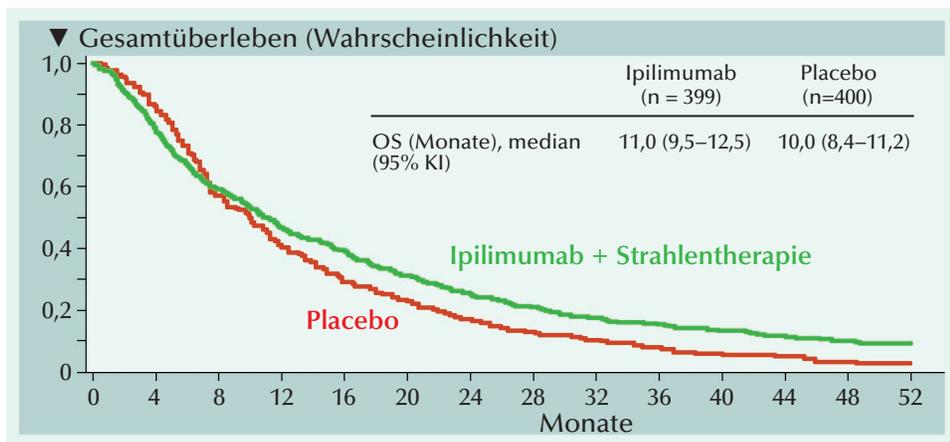
## Immunonkologie

Die Behandlung von Prostatakrebs mit Immuncheckpoint-Inhibitoren (ICI) wird weithin als wenig erfolgreich eingeschätzt. Denn Prostatakrebs gilt als ein immunologisch kalter Tumor mit geringer Mutationslast, niedriger PDL1-Expression, geringer T-Zell-Infiltration und einer immunsuppressiven Tumormikroumgebung (Elia et al., 2018; Wang et al., 2022). Andererseits zeigen Tumore mit defizientem Mismatch-Reparatur-Mechanismus (dMMR) oder hoher Mikrosatelliten-Instabilität (MSI-H) im Allgemeinen ein gutes Ansprechen auf Immuncheckpoint-Hemmer; unabhängig vom Tumortyp.

Erste Pilotstudien und frühe klinische Prüfungen mit ICI bei Männern mit kastrationsresistentem Prostatakrebs (CRPC) haben immerhin Antitumoraktivität erkennen lassen (Small et al., 2007; Slovin et al., 2013). Insofern erschien eine Fortführung solcher Studien auf Phase-III-Ebene gerechtfertigt. Deren Konzeption sah vor, einem Teil der Patienten zusätzlich eine Strahlentherapie zu verabreichen. Das entsprach präklinischen Indizien, die auf synergistische Aktivität zwischen Anti-CTLA4-Antikörper- und Strahlentherapie hindeuteten. Als Rationale hierfür wird eine systemische immunologische Reaktion des Körpers gegen den Tumor (absopaler Effekt) diskutiert (Slovin et al., 2013).

### Strahlentherapie plus CTLA4-Inhibition bei Patienten mit mCRCP

In der klassischen randomisierten, Placebo-kontrollierten Phase-III-Studie waren mCRPC-Patienten mit zumindest einer Knochenmetastase und Krankheitsprogression



**Abb. 2:** Die OS-Kurven der Kaplan-Meier-Analyse überkreuzen sich nach 7–8 Monaten. Danach ist die Überlebenswahrscheinlichkeit im Ipilimumab-Arm durchgehend über vier Jahre hinaus günstiger. OS = Überlebenswahrscheinlichkeit; KI = Konfidenzintervall (Fizazi et al., 2020).

nach Docetaxel mit Strahlentherapie und anschließend mit Ipilimumab behandelt worden. Obwohl der primäre Endpunkt – die Verlängerung des Gesamtüberlebens (OS) – nicht erreicht worden war, resultierte eine verlängerte Progressionsfreiheit. Zudem hatten exploratorische Analysen ergeben, dass Patienten ohne viszerale Metastasen mit Ipilimumab ein längeres OS als mit Placebo erreichten (Kwon et al., 2014).

Nach einem weiteren Jahr Follow-up war die für Ipilimumab plus Strahlentherapie festgestellte Aktivität erhalten geblieben. Zudem ließen Subgruppenanalysen erkennen, dass Patienten mit milderer Tumorlast eher von einer Behandlung mit Ipilimumab profitieren könnten (Fizazi et al., 2014). In der im Voraus geplanten langfristigen Analyse der Studie blieb der ab etwa dem achten Monat eingetretene Überlebensvorteil für Ipilimumab plus Strahlentherapie gegenüber Placebo plus Strahlentherapie kontinuierlich bestehen (Abb. 2) (Fizazi et al., 2020).

### Nivolumab plus Docetaxel bei chemotherapienaiven mCRPC-Patienten

In der nicht randomisierten Open-label-Studie CheckMate 9KD der Phase II waren in Kohorte B 84 Chemotherapie-naive mCRPC-Patienten bei fortgesetzter Androgendeprivationstherapie mit ein bis zwei vorausgegangenen Antiandrogentherapien der zweiten Generation zunächst mit Nivolumab und Docetaxel plus Prednison (10 dreiwöchentliche Zyklen) und dann mit Nivolumab (2 Jahre) behandelt worden. In der abschließenden Analyse wurde für Nivolumab plus Docetaxel klinische Aktivität attestiert. Diese war von der vorausgegangenen Hormontherapie, dem defekten Homologe-Rekombination (HRD)-Status oder der Tumormutationslast unabhängig. Die Sicherheit entsprach der beiden Einzelkomponenten (Fizazi et al., 2022).

### Pembrolizumab plus Enzalutamid bei mit Abirateron vorbehandelten mCRPC-Patienten

In KEYNOTE-365, einer Umbrella-Studie der Phase 1b/2, wird in Kohorte C bei nicht chemotherapeutisch vorbehandelten mCRPC-Patienten nach  $\geq 4$ -wöchiger erfolgloser oder unverträglicher Abirateron-Behandlung die Effektivität und die Verträglichkeit mit Pembrolizumab plus Enzalutamid un-

*ANZEIGE*

tersucht. Die kombinierte Therapie hatte vielversprechende Aktivität mit einer bestätigten PSA-Ansprechrates von 22% (Abb. 3). Als objektive Ansprechrates nach RECIST v1.1 wurden 20% ermittelt (5 der 25 Patienten mit messbarer Krankheit; 2 Komplettremissionen und 3 partielle Remissionen). Bei der Behandlung mit der Kombination Pembrolizumab plus Enzalutamid entsprach die Verträglichkeit den Profilen der Einzelsubstanzen (Mourey et al., 2020).

### Enzalutamid plus Pembrolizumab bei therapienaiven PD-L1+ mCRPC-Patienten

Unbehandelte mCRPC-Patienten mit positiver PDL1-Markierung die sich in einem medizinischen Zentrum der Behandlung mit Pembrolizumab plus Enzalutamid oder mit Pembrolizumab alleine unterzogen hatten, wurden retrospektiv analysiert. Bei zusätzlich Pembrolizumab zur Enzalutamid-Behandlung wurde bei den Männern ein wesentlich länger anhaltendes progressionsfreies Überleben ermittelt als mit Pembrolizumab alleine. Die Kaplan-Meier-Überlebenskurven zeigten einen frühen Überlebensvorteil für Männer mit Pembrolizumab-plus-Enzalutamid-Behandlung, der bis zum Ende des Follow-up anhielt. Es resultierte ein bemerkenswerter medianer Unterschied von ungefähr 7 Monaten (Abb. 4). Dabei ergab sich unabhängig vom Mutationsstatus statistische Signifikanz (Lin et al., 2021).

### Pembrolizumab plus Docetaxel bei Chemotherapie-naiven mCRPC-Patienten

In Kohorte B der Phase-1b/2-Studie KEYNOTE-365 wurden Chemotherapie-naive Männer mit mCRPC

nach Versagen von 4 Wochen Abirateron oder Enzalutamid mit der Kombination von Pembrolizumab und Docetaxel plus Prednison weiterbehandelt. Bei 104 behandelten Patienten betrug die bestätigte PSA-Ansprechrates 34%. Für die objektive Ansprechrates nach RECIST v1.1 bestätigten sich 23% (Yu et al., 2022).

### Stereotaktische Strahlentherapie plus Avelumab bei Patienten mit mCRPC

Avelumab in Verbindung mit stereotaktischer ablativer Strahlentherapie bewies bei Patienten mit behandlungsresistentem mCRPC vielversprechende Antitumor-Aktivität. Das Toxizitätsprofil der Kombination war vertretbar. Nur 10% der Patienten brachen die Behandlung aufgrund unerwünschter Ereignisse ab (Kwan et al., 2022).

In die prospektive Phase-II-Studie ICE-PAC waren 31 Männer mit progressivem mCRPC nach zumindest einer gegen den Androgenrezeptor gerichteten Therapie aufgenommen worden. Nach einem medianen Follow-up von 18,0 Monaten wurde bei nahezu der Hälfte Patienten eine dauerhafte Krankheitskontrolle (primärer Endpunkt) festgestellt. Zu objektivem Ansprechen der sowohl bestrahlten als auch nicht bestrahlten Läsionen kam es bei etwa jedem Dritten Patienten. Für das mediane radiographische progressionsfreie Überleben und das mediane Gesamtüberleben wurden 8,4 bzw. 14,1 Monate ermittelt.

### Nivolumab plus Ipilimumab bei mCRPC-Patienten nach Docetaxel

In zwei Phase-III-Studien war es ursprünglich fehlgeschlagen, bei der Behandlung von mCRPC-Patienten mit dem Anti-CTLA-4-Antikörper Ipilimumab einen Gesamtüberlebensbenefit zu erzielen. Das betraf sowohl das prä- als auch das post-chemotherapeutische Umfeld (Kwon et al., 2014; Beer et al., 2017). Da Immuncheckpoint-Inhibitoren, die die T-Zellaktivität inhibierenden Rezeptor-Ligand-Wechselwirkungen (CTLA-4 bzw. PD-1/PD-L1) blockieren, sind tumorinfiltrierende T-Zellen für eine erfolgreiche Strategie mit Immuncheckpoint-Therapie unerlässlich. Andererseits führten tiefgreifende Untersuchungen zur Erkenntnis, dass eine vermehrte T-Zellin-

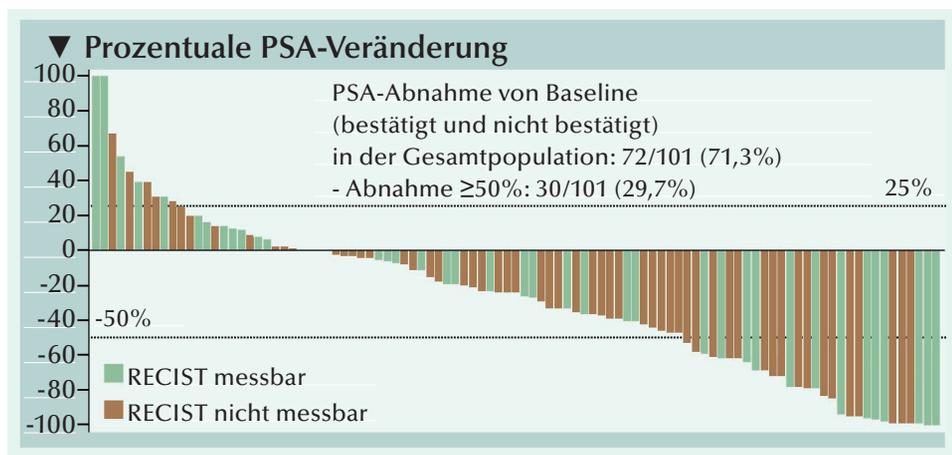


Abb. 3: KEYNOTE-365: Prozentuale PSA-Veränderung von Baseline. Für Patienten mit messbarer Krankheit und  $\geq$ 27 Wochen Nachverfolgung (n=25) betrug die bestätigte objektive Ansprechrates 12% (2 Komplettansprechen, 1 partielles Ansprechen) (Mourey et al., 2020).

filtration allein für ein klinisch relevantes Antitumor-Ansprechen nicht ausreicht, so dass die Blockade mehrerer Immuncheckpoints (etwa PD-1/ PD-L1 und CTLA-4) eine größere Effizienz entwickeln könnten (Gao et al., 2017).

In CheckMate 650, einer fortlaufenden Open-label-Studie, wird in mehreren Kohorten die Effektivität und die Sicherheit von Nivolumab plus Ipilimumab bei Patienten mit metastasiertem CRPC untersucht. Das Studiendesign sieht zwei Kohorten mit und ohne vorherige Chemotherapie vor. Mit einem medianen Follow-up der Kohorten 1 (Prä-Chemotherapie; n=45) und 2 (Post-Chemotherapie; n=45) von 11,9 bzw. 13,5 Monaten betrug die objektive Ansprechrate 25% bzw. 10%. Das mediane Gesamtüberleben erreichte 19,0 bzw. 15,2 Monate (Sharma et al., 2020).

Die Ergebnisse der vorläufigen Analyse von CheckMate 650 waren Anlass für die Erweiterung der Studie auf Phase-II-Ebene mit 405 zusätzlichen Patienten. Diese wurden auf vier Behandlungsarme randomisiert. Zwei zur Bewertung der Kombination von Nivolumab plus Ipilimumab mit unterschiedlichen Dosen und zwei Vergleichsarmen: Ein Arm mit Ipilimumab-Monotherapie und ein Cabazitaxel-Arm (Sharma et al., 2020).

Das Ziel der erweiterten Studie, Strategien einer effektiven Immuncheckpoint-Therapie bei verminderter Toxizität für mCRPC-Patienten nach Chemotherapie zu ermitteln, wurde nur bedingt erreicht. Bei vergleichbaren Ergebnissen zum medianen OS führten behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse deutlich seltener zum Therapieabbruch (Sharma et al., 2023).

ifs ◀

Beer TM, Kwon ED, Drake CG, et al. 2017. Randomized, double-blind, phase III trial of ipilimumab versus placebo in asymptomatic or minimally symptomatic patients with metastatic chemotherapy-naïve castration resistant prostate cancer. *J Clin Oncol* 35:40–47.

Elia AR, Caputo S, Bellone M, 2018. Immune checkpoint-mediated interactions between cancer and immune cells in prostate adenocarcinoma and melanoma. *Front Immunol* 9, 1786.

Fizazi K, Drake CG, Kwon ED, 2014. Updated overall survival (OS) from

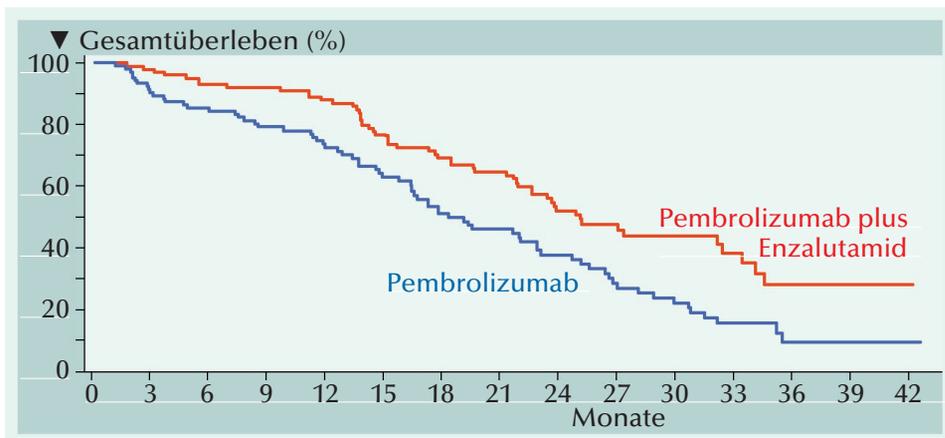


Abb. 4: Das mediane Gesamtüberleben betrug bei den mit Pembrolizumab plus Enzalutamid behandelten Patienten 25,1 Monate und 18,3 Monate für mit Pembrolizumab alleine behandelten Patienten (HR 0,56;  $p=0,001$ ) (Lin et al., 2021).

the phase 3 trial, CA184-043: ipilimumab (Ipi) vs placebo (Pbo) in patients with post-docetaxel metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC). *Ann Oncol* 25 (suppl\_4):iv259–iv260.

Fizazi K, Drake CG, Beer TM, et al. 2020. Final analysis of the ipilimumab versus placebo following radiotherapy phase III trial in postdocetaxel metastatic castration-resistant prostate cancer identifies an excess of long-term survivors. *Eur Urol* 78 822–830.

Fizazi K, Mella PG, Castellano D, et al. 2022. Nivolumab plus docetaxel in patients with chemotherapy-naïve metastatic castration-resistant prostate cancer: results from the phase II CheckMate 9KD trial. *Eur J Cancer* 160:61–71.

Gao J, Ward JF, Pettaway CA, et al. 2017. VISTA is an inhibitory immune checkpoint that is increased after ipilimumab therapy in patients with prostate cancer. *Nat Med* 23:551–555.

Kwan EM, Spain L, Anton A, et al. 2022. Avelumab combined with stereotactic ablative body radiotherapy in metastatic castration-resistant prostate cancer: The phase 2 ICE-PAC clinical trial. *Eur Urol* 81:253–262.

Kwon ED, Drake CG, Scher HI, et al. 2014. Ipilimumab versus placebo after radiotherapy in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer that had progressed after docetaxel chemotherapy (CA184-043): a multicentre, randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 15:700–712.

Lin H, Liu Q, Zeng X, et al. 2021. Pembrolizumab with or without enzalutamide in selected populations of men with previously untreated metastatic castration-resistant prostate cancer harbouring programmed cell death ligand-1 staining: a retrospective study. *BMC Cancer* 21, 399.

Mourey L, Conter HJ, Shore N, et al. 2020. Pembrolizumab (pembro) plus enzalutamide (enza) in patients with abiraterone acetate (abi)-pretreated metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC): KEYNOTE-365 Cohort C update. *Ann Oncol* 31(Suppl\_4):516–517.

Sharma P, Pachynski RK, Narayan V, et al. 2020. Nivolumab plus ipilimumab for metastatic castration-resistant prostate cancer: Preliminary analysis of patients in the CheckMate 650 trial. *Cancer Cell* 38:489–499.e3.

Sharma P, Krainer M, Saad F, et al. 2023. Nivolumab plus ipilimumab for the treatment of post-chemotherapy metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC): Additional results from the randomized phase 2 CheckMate 650 trial. *J Clin Oncol* 41(6\_suppl):22–22.

Slovin SF, Higano CS, Hamid O, et al. 2013. Ipilimumab alone or in combination with radiotherapy in metastatic castration-resistant prostate cancer: results from an open-label, multicenter phase I/II study. *Ann Oncol* 24:1813–1821.

Small EJ, Tchekmedyan NS, Rini BI, et al. 2007. A pilot trial of CTLA-4 blockade with human anti-CTLA-4 in patients with hormone-refractory prostate cancer. *Clin Cancer Res* 13:1810–1815.

Wang I, Song L, Wang BY, et al. 2022. Prostate cancer immunotherapy: a review of recent advancements with novel treatment methods and efficacy. *Am J Clin Exp Urol* 10:210–233.

Yu EY, Kolinsky MP, Berry WR, et al. 2022. Pembrolizumab plus docetaxel and prednisone in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: Long-term results from the phase 1b/2 KEYNOTE-365 cohort B study. *Eur Urol* 82:22–30.