

31. Mai 2020

mCRPC: Pembrolizumab in Kombination mit Enzalutamid nach Enzalutamid-Resistenz wirksam und sicher

Die Phase-II-Studie KEYNOTE-199 untersucht den Immuncheckpoint-Inhibitor Pembrolizumab (KEYTRUDA®) bei Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (mCRPC). Im Rahmen des virtuellen Jahreskongresses der ASCO 2020 (ASCO20 Virtual) wurden Daten zu Chemotherapie-naiven mCRPC-Patienten vorgestellt, die nach einem Progress unter einer Enzalutamid-Monotherapie eine Kombination aus dem Androgenrezeptor-Inhibitor und Pembrolizumab erhielten. Die Kombination erwies sich bei den Patienten mit messbarer Erkrankung nach RECIST oder vorwiegend ossärer Erkrankung als wirksam, das Sicherheitsprofil war handhabbar (1).

Nachdem eine unizentrische Phase-II-Studie erste Hinweise auf die Wirksamkeit einer Kombination aus Pembrolizumab mit Enzalutamid nach Enzalutamid-Versagen ergeben hatte (2), wurde die unverblindete, nicht-randomisierte Multikohortenstudie KEYNOTE-199 aufgelegt. Ihr Ziel ist es, die Antitumor-Aktivität und Sicherheit einer Behandlung mit Pembrolizumab + Enzalutamid nach Versagen einer Enzalutamid-Monotherapie beim mCRPC zu evaluieren.

Die Studienteilnehmer wurden in insgesamt 5 Kohorten eingeteilt, wobei in die Kohorte 4 Patienten mit messbarer Erkrankung gemäß RECIST v1.1 (n=81) und in Kohorte 5 (n=45) Patienten mit alleinigen Knochenmetastasen oder vorwiegend ossärer Erkrankung aufgenommen wurden. Die insgesamt 126 Chemotherapie-naiven und teilweise mit Abirateron vorbehandelten Patienten beider Kohorten erhielten aufgrund ihrer manifesten oder beginnenden Resistenz gegenüber Enzalutamid zusätzlich alle 3 Wochen Pembrolizumab zur weiterlaufenden Enzalutamid-Therapie. Der PD-1-Inhibitor wird für bis zu 35 Zyklen (etwa 2 Jahre) gegeben oder bis zur Krankheitsprogression/Unverträglichkeit. Der mediane PSA-Wert der Patienten lag bei 31 ng/ml in Kohorte 4 und 19 ng/ml in Kohorte 5. Der primäre Endpunkt der Studie war die objektive Ansprechrate (ORR) nach RECIST v1.1, ermittelt in einem zentralen Review. In Kohorte 4 lagen im Median 12 Monate zwischen Studieneintritt und Datenschnitt, in Kohorte 5 waren es 19 Monate.

Wie Dr. Christopher J. Hoimes, Durham, NC, USA und Kollegen in einer Poster-Session berichteten, betrug die ORR in Kohorte 4 12%, in Kohorte 5 war sie noch nicht ausgewertet. Die mediane Dauer des Ansprechens (DoR) betrug 6,3 Monate, wobei 60% der Patienten länger als 6 Monate ansprachen. 30% der Patienten zeigten eine Tumorschrumpfung um mehr als 30%. Bei der Hälfte der Patienten ließ sich ihre fortgeschrittene Erkrankung durch die Kombinationstherapie kontrollieren: Die Krankheitskontrollrate (Remissionen und Krankheitsstabilisierung) betrug in Kohorte 4 und 5 51%. Bis zu einer weiteren Progression des PSA-Werts vergingen im Median in beiden Kohorten jeweils 4,2 Monate. Das mediane radiographische progressionsfreie Überleben (rPFS) betrug 4,2 Monate in Kohorte 4 und 4,4 Monate in Kohorte 5; das mediane Gesamtüberleben (OS) war in Kohorte 4 noch nicht erreicht, in Kohorte 5 betrug es 18,8 Monate bei einer 12-Monats-OS-Rate von 70% in Kohorte 4 und 75% in Kohorte 5.

Die Wissenschaftler um Hoimes entdeckten zudem einige interessante Korrelationen zwischen klinischen und therapiebedingten Faktoren und dem Outcome. So stellte sich heraus, dass ein kürzeres medianes OS eher mit einer kürzeren Enzalutamid-Therapie (< 6 Monate vor der Krankheitsprogression und Umstellung der Therapie)

assoziiert war als mit einer Enzalutamind-Therapie ≥ 6 Monate. So war das mediane OS bei Patienten beider Kohorten, die 6 Monate und länger auf Enzalutamid angesprochen hatten, noch nicht erreicht, und betrug 11,3 Monate bei Patienten, die weniger als 6 Monate auf den Androgenrezeptor-Inhibitor angesprochen hatten. Dies spiegelte sich auch in einer Differenz in der 12-Monats-OS-Rate wider (77% vs. 40%). Zudem hatten die Patienten mit viszeralen Metastasen, speziell Lebermetastasen, ein schlechteres Überleben als Patienten ohne solche Metastasen (mOS bei Lebermetastasen 11,3 Monate vs. nicht erreicht ohne viszerale Metastasen). Höhergradige Nebenwirkungen (Grad ≥ 3) traten unter der Medikation bei 25% der Patienten auf; 2 Patienten verstarben an immunvermittelten Nebenwirkungen.

Hoimes' Fazit: Bei mCRPC-Patienten mit nach RECIST messbarer oder vorwiegend ossärer Erkrankung zeigt die Addition von Pembrolizumab zu Enzalutamid nach Versagen einer Monotherapie mit dem Androgenrezeptor-Inhibitor eine moderate Antitumor-Aktivität mit langanhaltendem Ansprechen – bei handhabbarem Sicherheitsprofil. Die Kombination wird bereits im Vergleich zu Enzalutamid mono in einer Phase-III-Studie untersucht, und zwar bei Chemotherapie-naiven Patienten, die nach einer Abirateron-Therapie progredient geworden sind oder diese Substanz nicht vertragen.

Dr. rer. nat. Claudia Schöllmann

Quelle: ASCO20 Virtual

Literatur:

(1) Hoimes C et al. KEYNOTE-199 cohorts (C) 4 and 5: Phase II study of pembrolizumab (pembro) plus enzalutamide (enza) for enza-resistant metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC). ASCO20 Virtual, [Abstract 5543](#) und Poster.

(2) Graff JN et al. *J Clin Oncol* 2018;36(suppl). Abstract 5047.