

Prostata POM Review April 2021

Ipilimumab nach Postdocetaxel und Strahlentherapie bei metastasiertem CRCP

Auswahl und Kommentar von Dr. Uwe Michl

[“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.”](#)

Autoren: Fizazi K., Logothetis . et al, Eur. Urol. 78, 2020

Hintergrund

Die Immuntherapie etabliert sich bei vielen Krebserkrankungen als wichtige zusätzlich Säule einer effektiven Karzinomtherapie. Bei der Behandlung des Prostatakarzinoms konnten bisher keine vergleichbaren Erfolge (z.B. Prostavac, Provenge) erreicht werden. Die hier vorgestellte Studie zeigt nun bei einer Gruppe von exzessiv vorbehandelten Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakrebs (CRPC) einen klaren Überlebensvorteil für eine Immuntherapie. In der Phase-II-Studie CA184-043 wurde zusätzlich zur Bestrahlung der Knochenmetastasen Ipilimumab oder Placebo gegeben. Während in einer Zwischenanalyse kein Vorteil auf das Überleben nachgewiesen wurden konnte ein besseres Überleben der Ipilimumab Kohorte in der abschließenden Analyse eindrucksvoll nachgewiesen werden.

Methoden

Die CA184-043-Studie wurde in 191 Zentren in 26 Ländern durchgeführt. Die Patienten befanden sich im kastrationsresistenten Stadium, hatten bereits eine Chemotherapie mit Docetaxel erhalten und waren danach innerhalb von 6 Monaten progredient. Weiteres Einschlusskriterium war die Notwendigkeit einer Bestrahlung von mindestens einer Knochenmetastase. Die Notwendigkeit einer Bestrahlung erfolgte nach Einschätzung der Behandler. Insgesamt wurden 799 Patienten randomisiert, wobei auch auf die Vermeidung einer Ungleichheit zwischen den Zentren geachtet wurde. Ipilimumab erhielten 399 Patienten, das Placebo 400 Patienten.

Ipilimumab wurde in einer Dosierung von 10 mg/kg alle 3 Wochen in bis zu 4 Zyklen verabreicht. Patienten ohne Progress erhielten weiter Ipilimumab als Erhaltungstherapie alle 3 Monate. Bei Patienten der Placebo-Gruppe wurde ebenso verfahren.

Die Bestrahlung mit einer singulären Dosis von 8 Gy auf eine bis maximal 5 Knochenmetastasen erfolgte in einem Zeitraum von weniger als 48 Stunden vor Beginn der Medikamentengabe. Die Medikation erfolgte bis zum Progress, bis zum Auftreten nicht tolerabler Toxizität, oder bis zum Abbrechen der Studienteilnahme.

Ergebnisse

Patienten wurden von Mai 2009 bis zum Februar 2012 eingeschlossen. Etwa die Hälfte der Patienten wurden in Europa rekrutiert und 27 % bzw. 20 % in Nord- bzw. Südamerika. Mindestens eine Dosis Ipilimumab oder Placebo erhielten 387 bzw. 392 Patienten. Die geplanten 4 Zyklen erhielten 198 Patienten (51 %) der Ipilimumab- sowie 267 Probanden (67 %) der Placebo-Gruppe. Eine Erhaltungstherapie erhielten letztlich 95 Patienten (25 %) der Immuntherapie-Gruppe und 62 (16 %) Patienten der Placebo-Gruppe.

Bei der jetzt durchgeführten Analyse waren inzwischen 721 der 799 Patienten verstorben. 49 Männer der Ipilimumab-Gruppe und 29 Patienten der Placebo-Gruppe waren bei einem medianen Follow-up von 50 Monaten (40,7 – 72,0) noch am Leben. Die Kaplan-Meier Analyse zeigte eine Überkreuzung der Überlebenskurven nach 7-8 Monaten mit zunehmender Separation des Verumarmes zum besseren Überleben. Während die hazard ratio (HR) initial mit 1,49 (95 % CI während der ersten 6 Monate zuungunsten der Verum-Gruppe ausschlug favorisierte sie mit 0,66 (0,51 - 0,86) im 2. Halbjahr und folgend nach Behandlungsbeginn die Verumgruppe. Nach 5 Jahren lebten noch 7,9 % der Verumpatienten gegenüber 2,7 % der Placebopatienten.

Tumorprogression war in beiden Gruppen die häufigste Todesursache mit 270 (69 %) Patienten der Verum- und 298 (75 %) der Placebo-Gruppe. 7 Männer in der Ipilimumab-Gruppe (1,8 %) und ein Patient in der Placebo-Gruppe (0,25 %) verstarben an therapieassoziierten Nebenwirkungen der Medikation.

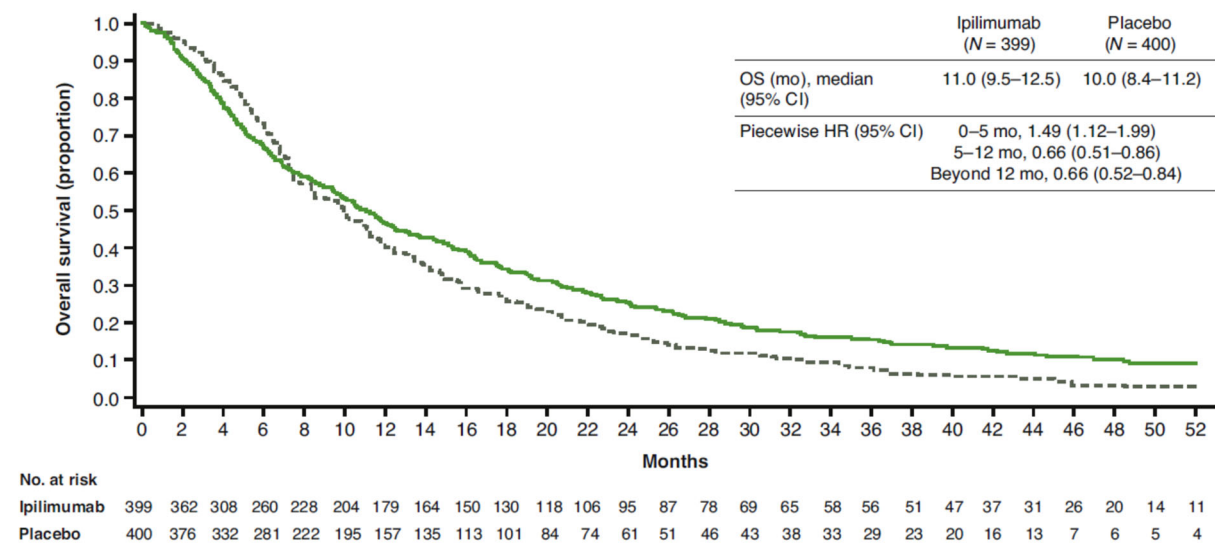


Table 3 – Adverse events.

On-study adverse events	Ipilimumab (N = 393)			Placebo (N = 396)		
	Any grade	Grade 3 or 4	Grade 5	Any grade	Grade 3 or 4	Grade 5
Any event	385 (98)	231 (59)	67 (17)	365 (92)	162 (41)	45 (11)
Immune-related events	250 (64)	102 (26)	1 (0.3)	86 (22)	11 (2.8)	1 (0.3)

Grad 3/4 Nebenwirkungen traten bei 231 (59 %) Patienten der Ipilimumabkohorte auf und bei 162 (41 %) der Patienten unter Placebo. Immunsystem assoziierte Nebenwirkungen jeglicher Schwere wurden bei 250 (64 %) Patienten der Verum-Gruppe und 82 (22 %) Patienten der Placebo-Gruppe festgestellt.

Interpretation

In dieser Arbeit mit langem Nachsorgeintervall konnte erstmalig in einer Phase-III-Studie ein positiver Effekt einer Immuntherapie auf das Überleben bei Patienten mit mCRPC und Progress nach Chemotherapie nachgewiesen werden. Das progressionsfreie Überleben konnte in dieser sowie in einer weiteren Studie bei Chemotherapie naivem mCRCP (*Beer T.M. et al. Randomized, double-blind, phase III trial of ipilimumab versus placebo in asymptomatic or minimally symptomatic patients with metastatic chemotherapy-naive castration-resistant prostate cancer. J Clin Oncol 2017*) schon früher nachgewiesen werden. Der zusätzliche Effekt einer Zweitlinien Hormontherapie wurde in dieser Studie nicht untersucht. Studien dazu sind im Moment aktiv, z.B.: *Efficacy and Safety of Pembrolizumab (MK-3475) Plus Enzalutamide Plus Androgen Deprivation Therapy (ADT) Versus Placebo plus Enzalutamide plus ADT in Patients With Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer (mHSPC) (MK-3475-991/KEYNOTE-991)* und *Cabozantinib and Abiraterone With Checkpoint Inhibitor Immunotherapy in Metastatic Hormone Sensitive Prostate Cancer (CABIOS Trial), NCT04477512*. Die Immuntherapie war nicht frei von auch vital bedrohenden Nebenwirkungen. Dies zeigt sich an der initialen Übersterblichkeit während der ersten 6 Monate des Follow-up. Aufgrund weiterer Studien bei Melanom und Nierenzellkarzinom wird Ipilimumab allein oder in Kombination mit Dosierung von 1 mg bis 3 mg/kg eingesetzt. Wichtige Cofaktoren zur Wirksamkeit der Immuntherapie müssen ebenfalls noch weiter evaluiert werden. Ersten Hinweisen auf negative Effekte einer Chemotherapie auf die Immuntherapie wie von Tang beschrieben muss weiter nachgegangen werden (*Docetaxel suppresses immunotherapy efficacy of natural killer cells toward castration-resistant prostate cancer cells via altering androgen receptor-lectin-like transcript 1 signals. Tang M., The Prostate. 80, 2020*). Auch die Zusammensetzung des Mikrobioms hat bei manchen Krebserkrankungen wie dem Melanom einen dramatischen Einfluss auf die Wirksamkeit der Immuntherapie (*Fecal microbiota transplant promotes response in immunotherapy-refractory melanoma patients. Baruch E.N. et al., Science 10.1126, Dec. 2020*). Für die Immuntherapie des Prostatakarzinoms liegen dazu bisher keine Daten vor.

Kommentar

Wir haben die aktuelle Arbeit als Publikation des Monats ausgewählt, da die Kollegen eindrucksvoll demonstrieren konnten, dass sich nun auch beim Prostatakarzinom die Tür zur medikamentösen Immuntherapie geöffnet hat. Gleichzeitig ergeben sich dadurch viele neue Fragestellungen zum zeitlichen Ablauf der Therapie, zur Notwendigkeit oder Vermeidung von Vorbehandlungen sowie nach Cofaktoren für eine erfolgreiche und nebenwirkungsarme Immuntherapie, mit denen sich die Forschenden auseinandersetzen müssen.

- [mehr Literatur zum Thema](#)
- [mehr zu Dr. Uwe Michl](#)
- [mehr über die Martini-Klinik](#)