

Prostata POM Review Mai 2021

Nivolumab plus Ipilimumab bei mCRPC: Vorläufige Analyse der CheckMate 650-Studie

Auswahl und Kommentar von Prof. Dr. Gunhild von Amsberg

[“Nivolumab Plus Ipilimumab for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: Preliminary Analysis of Patients in the CheckMate 650 Trial”](#)

Autoren: Padmanee Sharma, Russell K. Pachynski, Vivek Narayan, Aude Fléchon, Gwenaëlle Gravis, Matthew D. Galsky, Hakim Mahammedi, Akash Patnaik, Sumit K. Subudhi, Marika Ciprotti, Burcin Simsek, Abdel Saci, Yanhua Hu, G. Celine Han, Karim Fizazi,
Cancer Cell Volume 38, Issue 4, 12 October 2020, Pages 489-499. e3Urology, April 2021

Hintergrund

Das metastasierte kastrationsresistente Prostatakarzinom (mCRPC) gilt als immunologisch kalter Tumor. Tatsächlich weisen Prostatakarzinome meist nur eine geringe T-Zell-Infiltration sowie eine verhältnismäßig niedrige Tumormutationslast mit einer entsprechend spärlichen Neoantigenbildung auf. Hinzu kommt eine niedrige Expression des PD-L1/PD-1-Signalweges. Therapieveruche mit Checkpoint-Inhibitor (CI)- Monotherapien konnten bislang die in sie gesetzten Erwartungen nicht erfüllen mit nur mäßigen Ansprechraten in unselektionierten mCRPC Patienten. So konnte beispielsweise der CTLA-4-Inhibitor Ipilimumab in zwei Phase-3-Studien die Lebenserwartung der Patienten nicht signifikant verbessern (NCT00861614; NCT01057810). Dennoch wurden bei einzelnen Patienten langanhaltende, komplette Remissionen beobachtet (Cabel et al. 2017). Außerdem zeigte eine Langzeitanalyse zum Einsatz von Ipilimumab nach Strahlentherapie bei Docetaxel-vorbehandelten Patienten zwei- bis dreifach erhöhte Überlebensraten (Fizazi et al. 2020).

Im Prostatakarzinomgewebe verstärkt Ipilimumab die T-Zell-Infiltration, bei allerdings gleichzeitiger, kompensatorischer Aktivierung des PD-1/ PD-L1-Signalweges. Dies legt den Einsatz einer Kombination mit einem PD-1/PD-L1-Inhibitor nahe, um dieser negativen Gegenregulation entgegen zu wirken. In der CheckMate 650 (NCT02985957) wurde daher der CTLA-4-Inhibitor Ipilimumab in Kombination mit dem PD-1-Inhibitor Nivolumab evaluiert.

Ziel der Studie

Ziel der CheckMate 650-Studie ist es, die Effektivität und Toxizität von Ipilimumab und Nivolumab bei Patienten mit mCRPC zu überprüfen.

Methodik

Die CheckMate 650-Studie ist eine offene, multizentrische Phase 2-Studie, in der Patienten mit einem mCRPC vor oder nach Chemotherapie mit Docetaxel (Kohorte 1 und 2; jeweils n = 45) mit einer Kombinationstherapie aus Ipilimumab (3 mg/kg/i.v.) und Nivolumab (1 mg/kg/i.v.) alle drei Wochen für vier Zyklen gefolgt von einer Nivolumab-Erhaltungstherapie (480 mg alle 4 Wochen) behandelt werden. Gemeinsame primäre Endpunkte sind die Ansprechrate (ORR) basierend auf der Beurteilung der klinischen Prüfer sowie das radiologische progressionsfreie Überleben (rPFS). Sekundäre Endpunkte umfassen das Gesamtüberleben (OS) und die Sicherheit der Patienten.

Ergebnisse

Nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 11,9 und 13,5 Monaten in Kohorte A und B zeigte sich eine ORR von 25 % und 10 % bei Einsatz der Immuntherapie vor und nach Docetaxel-Behandlung. Das mediane Gesamtüberleben der Patienten betrug 19,0 bzw. 15,2 Monate. Zwei Patienten in jeder Kohorte wiesen komplette Remissionen auf. Die Krankheitskontrollraten lagen bei 46,9 % und 13,3 %. Schwerwiegende Therapieassoziierte Nebenwirkungen traten bei etwa 42-53 % der Patienten auf, mit vier Behandlungsbedingten Todesfällen. In beiden Kohorten brachen 33,3 % bzw. 35,6 % der Patienten aufgrund Therapieassoziiierter Toxizitäten die Behandlung ab.

Whole Exom-Sequencing zur Identifikation möglicher Biomarker erfolgte bei 44 Patienten beider Behandlungsarme. Dabei bestanden deutliche Effektivitätsunterschiede der Immuntherapie in Abhängigkeit der Tumormutationslast (Tumor mutational burden; TMB) ober- oder unterhalb der medianen TMB von 74,5 Mutationen/Patient. Ebenso wirkte sich das Vorhandensein eines DNA-Reparaturdefektes oder einer PD-L1 Expression ≥ 1 % positiv auf die Effektivität aus.

Tumormutationslast (TMB) (n= 44)	TMB \geq 74,5 Mutationen/ Patient	TMB < 74,5 Mutationen/ Patient
ORR	50 %	5,3 %
PSA-Ansprechrate	30 %	5,9 %
Medianes rPFS	7,4 Monate	4,4 Monate
Medianes OS	Nicht erreicht	19 Monate
DNA-Reparaturdefekte (DDR) (n= 44)	DDR-positiv	DDR-negativ
ORR	36,4 %	23,1 %
PSA-Ansprechrate	18,2 %	19,2 %
Medianes rPFS	6,7 Monate	4,1 Monate
Medianes OS	Nicht erreicht	19 Monate
PD-L1-Status (n= 66)	PD-L1 \geq 1 %	PD-L1 < 1 %
ORR	36,4 %	12,1 %
PSA-Ansprechrate	25,0 %	7,7 %
Medianes rPFS	5,6 Monate	3,9 Monate
Medianes OS	Nicht erreicht	15,2 Monate

Schlussfolgerung

In der CheckMate 650-Studie zeigt sich eine vielversprechende Effektivität von Ipilimumab/Nivolumab vor und nach Chemotherapie mit Docetaxel, allerdings bei nicht unerheblicher Toxizität. Erste Biomarkerdaten deuten auf eine verbesserte Aktivität bei Patienten mit hoher TMB, Nachweis eines DDR und einer erhöhten PD-L1-Expression hin.

In einer zusätzlichen, vierarmigen Expansionskohorte mit 405 Patienten werden derzeit unterschiedliche Dosierungen der beiden CI mit einer Ipilimumab-Monotherapie und einem Cabazitaxel-Kontrollarm verglichen.

Kommentar

Immuntherapeutische Behandlungsansätze sind aus der Uroonkologie nicht mehr wegzudenken und fester Bestandteil der Therapie des Urothel- und Nierenzellkarzinoms. Trotz intensiver wissenschaftlicher Bemühungen sind die Ergebnisse beim Prostatakarzinom jedoch bislang enttäuschend. Unverändert ist die zellbasierte Behandlung mit Sipuleucel T bis heute die einzige zugelassene Immuntherapie, die jedoch auf dem europäischen Markt nicht verfügbar ist. Monotherapien mit Checkpoint-Inhibitoren oder Vakzinierungsstrategien zeigen bei unselektionierten Patienten dagegen nur eine mäßige Aktivität (z.B. NCT02787005, NCT01322490).

Eine mögliche Strategie zur Verbesserung der Behandlungsergebnisse ist die Selektion von Patienten mit erhöhter Ansprechwahrscheinlichkeit. So konnte für Männer mit mikrosatelliteninstabilen Tumoren (MSI-H) bzw. defizienten DNA-Mismatch-Reparaturproteinen (dMMR) ein PSA-Rückgang >50 % in mehr als der Hälfte sowie ein radiologisches Ansprechen in knapp 40 % der Fälle unter Therapie mit dem PD-1-Inhibitor Pembrolizumab nachgewiesen werden. Allerdings werden MSI-H/dMMR-veränderte Prostatakarzinome nur bei etwa 1-3 % der Patienten gefunden (Abida et al. 2018). Eine verbesserte Immunantwort darf auch bei Patienten mit Defekten der homologen DNA-Reparatur erwartet werden. Bedeutsam dürfte hier die erhöhte Zahl von Tumorneoantigenen bei Vorliegen entsprechender Genveränderungen sein (siehe auch Review von Rizzo und Kollegen 2020).

Durch diese Biomarker-Selektion bleibt jedoch der Mehrheit der Patienten mit fortgeschrittenem Prostatakarzinom eine Immuntherapie verwehrt. Neue Strategien sind daher dringlich erforderlich, um auch diese Patienten erfolgreich immuntherapeutischen Behandlungsansätzen zuführen zu können. Wichtig ist dabei, das kalte Tumormikromilieu des Prostatakarzinoms zu aktivieren und in ein „heißes“ Milieu zu überführen. Ein möglicher Ansatz ist die Kombination von CI mit anderen immunmodulatorisch wirksamen Substanzen.

Die hier vorgestellte CheckMate 650-Studie zeigt eine vielversprechende Effektivität zweier CI mit unterschiedlichen Angriffspunkten. Allerdings profitieren insbesondere die oben dargestellten Subgruppen mit einer hohen TMB, Nachweis eines DDR oder einer PD-L1 Expression ≥ 1 %. Die derzeit durchgeführte Expansionskohorte wird hier weitere wichtige Daten liefern.

Eine weitere aktuelle Behandlungsstrategie ist die Kombination von CI mit Androgenrezeptor-gerichteten Substanzen (androgen receptor targeting agents; ARTA). Tatsächlich führt der Androgenentzug nicht nur zu einer vermehrten Antigenfreisetzung aus dem Tumor, sondern begünstigt gleichzeitig auch eine verstärkte T-Zell-Infiltration und -Aktivierung. Erste Ergebnisse der Keynote-199-Studie zur Kombination von Enzalutamid und Pembrolizumab zeigen Krankheitskontrollraten von ca. 50 % bei Patienten mit und ohne messbare Läsion nach RECIST 1.1 (NCT02787005). Entsprechende Phase-3-Studien im hormonsensitiven und kastrationsresistenten Stadium werden derzeit durchgeführt (NCT04191096; NCT03834493).

Die klassische Chemotherapie verringert die Zahl Myeloiderived Suppressor Cells (MDSC), die hemmend auf das Immunsystem einwirken. Zudem führt sie zu einer günstigen Beeinflussung der CD4/CD8-Ratio, d.h. einer Reduktion der regulatorischen zugunsten der zytotoxischen T-Zellen. Auf dem diesjährigen ASCO-GU wurden die finalen Ergebnisse der CheckMate9KD präsentiert, einer Phase-2-Studie zur Kombination von Nivolumab und Docetaxel im mCRPC. Die

Ergebnisse waren mit einer ORR von 40 % und einem bestätigten PSA-Ansprechen von 47 % durchaus vielversprechend. Ob die Kombination allerdings tatsächlich der Monochemotherapie mit Docetaxel überlegen ist, wird die aktuell rekrutierende Phase-3-Studie CheckMate7DX klären (NCT04100018).

BiTEs (Bispezifische T-Cell Engager) oder CAR (Chimeric Antigen Receptor)-T-Zellen stellen zielgerichtete neue immuntherapeutische Behandlungsstrategien dar, die bislang erfolgreich bei hämatologischen Erkrankungen eingesetzt und nun auch beim Prostatakarzinom evaluiert werden.

BiTEs sind biotechnologisch hergestellte bispezifische Antikörper, die über zwei unterschiedliche Bindungsstellen Immunzelle und Tumorzelle direkt miteinander verbinden. Die erste Bindungsstelle aktiviert über CD3 die Effektorfunktion unterschiedlicher T-Zellpopulationen. Die zweite Bindungsstelle dagegen dient der „Fixierung“ an der Tumorzelle und wird in Abhängigkeit der Entität variiert. Beim Prostatakarzinom sind hier v.a. PSMA oder PSCA (prostate stem cell antigen) als mögliche Bindungsstellen im Fokus. Erste vielversprechende Daten zu dem PSMA-BiTE AMG160 (NCT03792841) sollen nun im Rahmen einer Phase-3-Studie überprüft werden. Der PSCA-BiTE GEM3PSCA wird derzeit in einer Phase-1-Studie getestet (NCT03927573).

Bei CAR-T-Zellen handelt es sich um gentechnisch modifizierte T-Zellen mit synthetischen, Antigen-spezifischen Rezeptoren, die jeweils individuell für jeden Patienten hergestellt werden. Sie werden aktuell in frühen klinischen Phasen mit PSMA als Zielantigen untersucht (NCT04633148).

Die Rolle der Immuntherapie in der Behandlung des fortgeschrittenen Prostatakarzinoms kann noch nicht abschließend beurteilt werden. Nur intensive Studienaktivitäten werden uns ermöglichen, offene Fragen zu klären und optimale Strategien für unsere Patienten zu entwickeln. Studienoptionen sollten daher für Patienten in allen Erkrankungsstadien geprüft werden. Unserer Homepage können Sie die verschiedenen Studienangebote, insbesondere auch zum Einsatz von Immuntherapie beim fortgeschrittenen Prostatakarzinom, entnehmen.

Literatur

Cabel et al. Journal for ImmunoTherapy of Cancer (2017) 5:31

Fizazi et al. Eur Urol . 2020 Dec;78(6):822-830. doi: 10.1016/j.eururo.2020.07.032.

Abida et al. JAMA Oncol. doi:10.1001/ jamaoncol.2018.58018

Rizzo et al. Cells . 2020 Sep 8;9(9):2051. doi: 10.3390/cells9092051.

- [POM Podcast](#)
- [mehr über die Studien der Martini-Klinik](#)
- [mehr zu Prof. Dr. Gunhild von Amsberg](#)