

## Urologische Tumoren

### Therapieoptimierung von Blase bis Prostata

**Zu den urologischen Tumoren wurden beim ASCO-Kongress 2024 insbesondere neue Studienergebnisse zu Antikörper-Wirkstoff-Konjugaten beim Harnblasenkarzinom, Immuntherapien in Kombination mit Tyrosinkinaseinhibitoren beim Nierenzellkarzinom und Kombinationen mit Abirateron/Prednison beim Prostatakarzinom präsentiert.**

#### **Vielversprechende Ergebnisse mit ADC beim Urothelkarzinom**

Patienten mit muskelinvasivem Harnblasenkarzinom (MIBC), die keine Cisplatinbasierte Chemotherapie erhalten können, haben eine schlechte Prognose. Die Phase-II-Studie SURE gab hilfreiche Informationen für die Behandlung mit dem Antikörper-Wirkstoff-Konjugat (ADC) Sacituzumab govitecan (Trodelvy®). Sacituzumab govitecan wurde in der SURE-

Studie als Monotherapie (SURE-01) sowie in Kombination mit Pembrolizumab (Keytruda®; SURE-02) im neoadjuvanten Setting beim MIBC untersucht. Bisher erhielten 31 Patienten neoadjuvant Sacituzumab govitecan, von denen 21 für eine beim ASCO-Kongress 2024 präsentierte Zwischenanalyse ausgewertet werden konnten (1). Nach den ersten 8 Patienten wurde aufgrund von therapieassoziierten Nebenwirkungen die Dosierung im Studienprotokoll von 10,0 mg/kg auf 7,5 mg/kg gesenkt und Patienten mit 3 oder mehr Risikofaktoren für eine febrile Neutropenie wurden ausgeschlossen. Zudem wurde eine primäre Prophylaxe mit G-CSF eingeführt. 18 der 21 Patienten konnten 4 Zyklen der neoadjuvanten Sacituzumab govitecan-Therapie komplettieren und einer Operation zugeführt werden. 11 der Patienten erhielten eine radikale Zystektomie, 7 lehnten dies aufgrund einer klinischen Komplettremission (n = 6) oder aus anderen Gründen (n = 1) ab und erhielten eine reTURBT. Die mediane Dauer der neoadjuvanten Therapie betrug 11,7 Wochen und die mediane Zeit zwischen dem Ende der neoadjuvanten Therapie bis zur Operation 6,9 Wochen. Das Ergebnis mit einer medianen Nachbeobachtungszeit von 7,1 Monaten war ein Stadium ypT0N0-x bei 10 der 21 Patienten. Nur 1 Patient zeigte während oder nach der Behandlung mit Sacituzumab govitecan einen Krankheitsrückfall. Die Rate an ypT0N0-Ergebnissen stütze die Weiterführung des SURE-01-Studienteils bei MIBC-Patienten, resümierten die Autoren. Die Änderung des Studienprotokolls mit einer reduzierten Dosis, einer primären G-CSF-Prophylaxe und Ausschluss von Patienten mit Hochrisiko für eine Neutropenie verbessere das Sicherheitsprofil der ADC-Therapie.

Ein weiteres ADC, Enfortumab vedotin (Padcev®), konnte bei unbehandelten Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom erfolgreich mit dem Immuncheckpointinhibitor (ICI) Pembrolizumab (Keytruda®) kombiniert werden. In der Phase-III-Studie EV-302 wurden mit der Kombinationstherapie sowohl das mediane progressionsfreie Überleben (PFS; 12,5 vs. 6,3 Monate) als auch das mediane Gesamtüberleben (OS; 31,5 vs. 16,1 Monate) im Vergleich zur Chemotherapie mit Gemcitabin plus Cisplatin nahezu verdoppelt. Wie beim ASCO-Kongress 2024 gezeigt wurde, beeinflusste die kombinierte ADC-ICI-Therapie die Lebensqualität nicht oder verbesserte sie sogar (2). Die Patientenbefragung wurde mithilfe der Fragebögen EORTC QLQ-C30 und BPI-SF durchgeführt. Die Zeit bis zu einem Fortschreiten der Schmerzen (TTPP) betrug im Studienarm mit Enfortumab vedotin plus Pembrolizumab 14,2 versus 10 Monate im Kontrollarm mit einer Chemotherapie. Das Ergebnis erreichte die statistische Signifikanzgrenze nicht (Hazard Ratio [HR]: 0,92; 95%-Konfidenzintervall [KI]: 0,72–1,2; p = 0,48). Die Frage nach den schlimmsten Schmerzen innerhalb der letzten 24 Stunden zeigte im Studienverlauf eine stärkere Verbesserung der Schmerzsymptomatik im Kombinationsarm verglichen mit der Kontrolle (p = 0,015). Die festgelegte Grenze für eine klinisch relevante Verbesserung wurde von der gesamten Studienpopulation jedoch nicht überschritten. Anders für Patienten mit moderaten oder schweren Schmerzen bei Studieneinschluss. In beiden Therapiearmen wurden die Schmerzen klinisch relevant verbessert, wobei eine grössere Schmerzreduktion im ADC-ICI-Arm festgestellt wurde (p = 0,04). Die gesundheitsbezogene Lebensqualität laut EORTC QLQ-C30 verringerte sich in den ersten drei Therapiewochen unter der Kombinationstherapie, um ab der vierten Woche wieder auf den Wert bei Studienbeginn anzusteigen. Im Kontrollarm verringerte sich die Lebens-

#### *Auf einen Blick*

- Mit einer neoadjuvanten Sacituzumab govitecan-Therapie wurden in der SURE-01-Studie bei MIBC-Patienten vielversprechende Ergebnisse beobachtet, die die klinische Weiterführung der Studie stützen.
- Unter Enfortumab vedotin plus Pembrolizumab konnten bei therapienaiven Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom sowohl PFS und OS verlängert als auch die Lebensqualität erhalten oder verbessert werden.
- Eine partitionierte OS-Analyse von Nivolumab plus Cabozantinib zeigte für Patienten mit Nierenzellkarzinom in der CheckMate 9ER-Studie Unterschiede in der Qualität des Überlebens. Die therapiefreie Zeit und Lebenszeit ohne gravierende Nebenwirkungen waren unter der ICI-TKI-Erstlinientherapie länger im Vergleich zu Sunitinib.
- Eine aktuelle Analyse bestätigt einen langfristigen Nutzen der ICI-TKI-Kombination mit Avelumab plus Axitinib in der Erstlinientherapie des Nierenzellkarzinoms. Ein signifikant längeres OS im Vergleich mit der Sunitinib-Therapie konnte nicht nachgewiesen werden.
- Abirateron/Prednison zeigte in Kombination mit Cabazitaxel eine Verlängerung des PFS im Vergleich zur alleinigen Gabe von Abirateron/Prednison. Die Zugabe von Abemaciclib führte nicht zu einer signifikanten Verbesserung der Wirksamkeit. Subgruppen mit hohem Progressionsrisiko könnten aber profitieren.

qualität ebenfalls, erreichte aber erst in der 20. Woche den Wert vom Studienbeginn. Die mediane Zeit bis zu einer bestätigten Verschlechterung der Lebensqualität laut EORTC QLQ-C30 betrug 5,9 versus 3,2 Monate. Für die globale gesundheitsbezogene Lebensqualität zeigte sich in der Subgruppe der Patienten mit moderater bis schwerer Schmerzsymptomatik bei Studienbeginn eine klinisch relevante Verbesserung unter Enfortumab vedotin plus Pembrolizumab, nicht aber für die Chemotherapie ( $p = 0,008$ ). Ein signifikanter Vorteil der Kombinationstherapie wurde für alle Funktionsdomänen des EORTC QLQ-C30 beobachtet. Mit diesen Ergebnissen werde der Einsatz von Enfortumab vedotin plus Pembrolizumab auch aus Patientensicht bestätigt, so die Schlussfolgerung der Autoren.

### Langzeitergebnisse für ICI plus TKI beim Nierenzellkarzinom

Die Überlebenszeit eines Krebskranken wird in der Regel ohne Informationen darüber angegeben, wie diese Zeit erlebt wird. Bei der partitionierten Analyse des Gesamtüberlebens wird unterschieden zwischen einer Lebenszeit mit oder ohne Therapie sowie mit oder ohne Therapie Nebenwirkungen. Mit einer medianen Nachbeobachtungszeit von 55,6 Monaten wurde das partitionierte OS in der CheckMate 9ER-Studie untersucht (3). Unter der Erstlinientherapie mit 24 Monaten Nivolumab (Opdivo®) plus Cabozantinib (Cabometyx®) gefolgt von Cabozantinib wurde in der Phase-III-Studie eine lang andauernde Wirksamkeit beobachtet. Nach 48 Monaten betrug das durchschnittliche OS für alle Studienteilnehmer (ITT-Population) 35,1 Monate im Nivolumab plus Cabozantinib-Arm versus 30,7 Monate im Sunitinib-Arm. Das Überleben nach Beginn der Nachfolgetherapie lag im Durchschnitt bei 5,5 versus 12,0 Monaten. Das therapiefreie Überleben ohne therapieassoziierte Nebenwirkungen (TRAE) Grad  $\geq 2$  betrug durchschnittlich 3,0 versus 2,3 Monate, das therapiefreie Überleben mit entsprechenden Nebenwirkungen 3,9 versus 2,3 Monate. Unter Studienmedikation laut Protokoll lebten die Patienten im Durchschnitt 22,6 versus 14,1 Monate, mit TRAE Grad  $\geq 2$  durchschnittlich 8,3

versus 6,7 Monate und ohne TRAE Grad  $\geq 2$  durchschnittlich 14,3 versus 7,4 Monate. Betrachtete man nur die Patienten mit einer guten Prognose (IMDC favorable risk), so war das durchschnittliche OS mit 38,2 versus 38,6 Monaten im experimentellen und im Kontrollarm vergleichbar. Die Zeit unter Therapie laut Protokoll betrug durchschnittlich 25,2 versus 19,9 Monate, mit TRAE Grad  $\geq 2$  waren es 9,4 versus 9,9 Monate und ohne TRAE Grad  $\geq 2$  15,8 versus 10,0 Monate. Bei Patienten mit einem mittleren bis hohen Progressionsrisiko (IMDC intermediate/poor risk) betrug das durchschnittliche OS 34,2 versus 28,5 Monate, die Zeit unter Therapie laut Protokoll mit TRAE Grad  $\geq 2$  lag im Schnitt bei 8,0 versus 5,8 Monaten und die Zeit ohne TRAE Grad  $\geq 2$  bei 13,8 versus 6,7 Monaten. Die Autoren wiesen in ihrer Zusammenfassung auf die Bedeutung einer Langzeitbeobachtung auch nach Therapieabbruch hin, um die differenzierte Überlebenserfahrung der Patienten unter verschiedenen Therapien besser zu verstehen.

Ebenfalls in der ersten Therapielinie wurde in der JAVELIN Renal 101-Studie die ICI-TKI-Kombination mit Avelumab (Bavencio®) und Axitinib (Inlyta®) gegen Sunitinib (Sutent® und Generika) geprüft. Die finale Analyse zum OS konnte keinen signifikanten Unterschied zwischen den Therapiearmen mit Avelumab/Axitinib (medianes OS: 44,8 Monate) und Sunitinib (38,9 Monate) nachweisen (HR: 0,88; 95%-KI: 0,749–1,039) (4). Nur für Patienten mit hohem Progressionsrisiko wurde ein signifikanter OS-Unterschied beobachtet (medianes OS: 21,3 vs. 11,0 Monate; HR: 0,63; 95%-KI: 0,43–0,92). Da ein hoher Anteil der Patienten des Sunitinib-Arms nach der Studienmedikation ebenfalls einen PD-1- oder PD-L1-Inhibitor erhielt, wurde eine auf die ICI-Nachfolgetherapie adaptierte OS-Analyse der ITT-Population durchgeführt. Mit einer Hazard Ratio von 0,76 (95%-KI: 0,539–1,057) wurde die Signifikanzgrenze knapp verfehlt. Bestätigt wurde mit einer langen Nachbeobachtungszeit von mehr als 68 Monaten der signifikante Unterschied bezüglich des PFS (median 13,9 vs. 8,5 Monate; HR: 0,66; 95%-KI: 0,566–0,769). Nach 48 Monaten lebten 16,9 versus 6,6% und nach 60 Monaten 12,0 versus 4,4% der Patienten

ohne Progress. Damit werde der langfristige Nutzen der Therapie mit Avelumab plus Axitinib bei Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom bestätigt, so die Autoren.

### Kombinationen mit Abirateron/Prednison beim mCRPC

Die Zugabe von Docetaxel zu einer Androgendeprivationstherapie (ADT) kann das OS von Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (mCRPC) signifikant verlängern. Dennoch erleben die meisten der Patienten einen Krankheitsprogress und benötigen weitere Therapien. In der CHAARTED2-Studie wurde eine Kombination von Androgenrezeptor- (AR-)Inhibitor plus Zweitlinien-Chemotherapie untersucht. Die finalen Ergebnisse wurden beim ASCO-Kongress 2024 berichtet (5). 210 Patienten erhielten randomisiert Cabazitaxel plus Abirateron/Prednison oder nur Abirateron/Prednison. Die Patienten waren im Median 64 Jahre alt mit einem Gleasonscore von 8 bis 10 in 83,1% der Fälle. Bei 50,9% der Patienten lag das Intervall zwischen ADT und dem mCRPC-Stadium unter 12 Monaten, 76% zeigten eine hohe Krankheitslast. Primärer Studienendpunkt war das PFS. Mit einer medianen Nachbeobachtungszeit von 47,3 Monaten wurde eine mediane PFS-Differenz von 5 Monaten mit Vorteil für den Cabazitaxel-Arm gesehen (14,9 vs. 9,9 Monate). Das Risiko für einen Progress wurde um 27% reduziert (HR: 0,73; 95%-KI: 0,59–0,90;  $p = 0,49$ ). Es profitierten insbesondere die Subgruppen im Alter  $< 65$  Jahre (HR: 0,65), mit sehr gutem Allgemeinzustand (HR: 0,56), mit einem Intervall zwischen ADT und CRPC  $\leq 12$  Monaten (HR: 0,56) sowie Patienten ohne Viszeralmetastasen (HR: 0,62). Die Zeit bis zum PSA-Progress wurde durch die zusätzliche Gabe von Cabazitaxel von median 6,1 auf 10,0 Monate verlängert (HR: 0,60; 95%-KI: 0,44–0,83;  $p = 0,002$ ). Es wurde kein OS-Unterschied beobachtet, allerdings war die Studie auch nicht darauf ausgerichtet. Die Relevanz der Ergebnisse der CHAARTED2-Studie für den Praxisalltag sei aufgrund der vermehrten Gabe von Doublett- und Triplett-Regimen in früheren Stadien jedoch limitiert, bemerkten die Autoren.

Die zusätzliche Gabe von Abemaciclib (Verzenio®), einem CDK4/6-Inhibitor, zu Abirateron/Prednison führte in der plazebokontrollierten Phase-II/III-Studie CYCLONE 2 nicht zu einer signifikanten Verlängerung des radiologischen PFS (rPFS) bei mCRPC-Patienten (6). Die Patienten waren median 70 Jahre alt und wiesen in über der Hälfte der Fälle bei Diagnosestellung bereits Metastasen auf. Die Zeit von der Erstdiagnose des Prostatakarzinoms bis zum mCRPC-Stadium betrug 24 bzw. 30 Monate. Über ein Drittel der Patienten hatte bereits Docetaxel erhalten. Das mediane rPFS lag bei 22,0 versus 20,3 Monaten (HR: 0,83; 95%-KI: 0,62–1,11;  $p = 0,212$ ). Es sprachen

45% der Patienten auf Abemaciclib plus Abirateron/Prednison und 55% auf Placebo plus Abirateron/Prednison an. Die mediane Dauer des Ansprechens betrug 21,3 versus 15,7 Monate. Bezüglich des OS wurde kein Unterschied zwischen den Kaplan-Meier-Kurven festgestellt (HR: 0,93; 95%-KI: 0,67–1,29;  $p = 0,651$ ). Im Median lebten die Patienten 38,0 versus 33,2 Monate. Die Autoren wiesen darauf hin, dass sich in Subgruppen mit hohem Progressionsrisiko numerisch ein Vorteil durch die kombinierte Therapie zeigte. ■

Ine Schmale

#### Referenzen:

1. Cigliola A et al.: Perioperative sacituzumab govitecan (SG) alone or in combination with pembrolizumab (Pembro) for patients with muscle-invasive urothelial bladder cancer (MIBC): SURE-01/02 interim results. ASCO 2024, Abstr. #LBA4517.
2. Gupta S et al.: Patient-reported outcomes (PROs) from a randomized, phase 3 trial of enfortumab vedotin plus pembrolizumab versus chemotherapy in previously untreated locally advanced or metastatic urothelial cancer. ASCO 2024, Abstr. #4502.
3. Mantia CM et al.: Partitioned overall survival: comprehensive analysis of survival states over 4 years in CheckMate 9ER comparing first-line nivolumab plus cabozantinib versus sunitinib in advanced renal cell carcinoma. ASCO 2024, Abstr. #4507.
4. Motzer RJ et al.: Avelumab + axitinib vs sunitinib in patients with advanced renal cell carcinoma: final overall survival analysis from the JAVELIN Renal 101 phase 3 trial. ASCO 2024, Abstr. #4508.
5. Kyriakopoulos C et al.: Cabazitaxel with abiraterone versus abiraterone alone randomized trial for extensive disease following docetaxel: The CHARTED2 trial of the ECOG-ACRIN Cancer Research Group (EA8153). ASCO 2024, Abstr. #LBA5000.
6. Smith MR et al.: CYCLONE 2: phase 3 randomized, placebo-controlled study of abemaciclib and abiraterone in patients with mCRPC. ASCO 2024, Abstr. #5001.