



Arbeitsgemeinschaft
Urologische Onkologie

AUO

H. Rexer, Geschäftsstelle der AUO

Phase-II-Kohortenstudie bei Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (mCRPC) mit neuen Kohorten:

Phase-II Cohort study in patients with metastatic castration resistant prostate cancer (mCRPC) with new cohorts:

Phase-Ib/II-Studie zu Kombinationstherapien mit Pembrolizumab (MK-3475) bei Patienten mit mCRPC (KEYNOTE-365) – Studie AP 94/16 der AUO

Phase Ib/II Trial of Pembrolizumab (MK-3475) Combination Therapies in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (mCRPC)

Korrespondierender Autor

H. Rexer¹, Prof. Dr. M. Retz², Prof. Dr. P. Hammerer³, AUO

¹AUO Geschäftsstelle, Seestr. 11, 17252 Schwarz, AUO@MeckEvidence.de

²Leiterin der klinischen Prüfung (LKP), TU München, Klinikum r. d. I., Urologische Klinik und Poliklinik, Ismaninger Str. 22, 81675 München

³Organgruppe Prostatakarzinom der Arbeitsgemeinschaft Urologische Onkologie in der Deutschen Krebsgesellschaft e. V., Kuno-Fischer-Str. 8, 14057 Berlin

Bei einem metastasierten, kastrationsrefraktären Prostatakarzinom (mCRPC) besteht die leitlinienkonforme Therapie derzeit aus den Optionen Abirateron/Prednison, Enzalutamid, Docetaxel bzw. Cabazitaxel und bei einer BRCA1/2 Mutation auch der PARP-Inhibitor Olaparib. Der Einsatz von Checkpoint-Inhibitoren in dieser Indikation ist noch vergleichsweise neu und wird derzeit in mehreren Studien untersucht. In der vorliegenden Studie soll der Einsatz von Pembrolizumab, Lenvatinib und Vibostolimab in verschiedenen Kohorten geprüft werden. Die ersten Kohortenstudien sind bereits abgeschlossen, teilweise wurden bereits die ersten Ergebnisse publiziert. Ein aktuelles Amendment erlaubt die Öffnung von weiteren Kohorten, die im folgenden Abschnitt vorgestellt werden soll:

Kohorte E und F: Beide Kohorten erhalten den Checkpoint-Inhibitor Pembrolizumab 200 mg i.v. im 3-Wochenintervall und den Tyrosinkinase-Inhibitor Lenvatinib 20 mg oral zweimal täglich. In der Kohorte E werden Patienten mit einem klassischen Adenocarcinom (AC) rekrutiert, hingegen fokussiert die Kohorte F auf Prostatakarzinom-Patienten mit Anteilen eines neuroendokrin-differenzierten Tumors (t-NE).

In den Kohorten G (AC) und H (t-NE) wird die Kombination aus Pembrolizumab 200 mg i.v. und dem Immunmodulator Anti-TIGIT- Antikörper Vibostolimab 200 mg im 3-Wochenintervall überprüft.

In der Kohorte I (t-NE) werden die Patienten 1:1 in zwei Arme randomisiert. Arm 1 untersucht die Kombination aus Pembrolizumab 200 mg i.v. und die klassischen Zytostatika Carboplatin/Etoposid i.v. im 3-Wochenintervall. In Arm 2 wird als Kontrollgruppe nur die alleinige Chemo-Kombination Carboplatin/Etoposid i.v. im 3-Wochenintervall untersucht.

In einer neue Kohorte J werden Patienten mit Adenokarzinom eingeschlossen (wie in Kohorte E und G). Diese werden mit einer Kombination von 120 mg Belzutifan täglich und Pembrolizumab 200 mg i.v. in 3-wöchigen Zyklen behandelt.

Die primären Endpunkte sind die Sicherheit und Verträglichkeit sowie die PSA-Ansprechrates und die objektive Ansprechrates (ORR) gemäß den RECIST 1.1 Kriterien. Zu den sekundären Endpunkten gehören die Zeit bis zur PSA-Progression, die objektive Ansprechrates (ORR) gemäß den PCWG3-Kriterien, das radiologisch progressionsfreie Überleben (rPFS), das Gesamtüberleben (OS), die Dauer des Ansprechens (DOR) und die Krankheitskontrollrates (DCR).

In der offenen, nicht randomisierten Multicenterstudie sollen ca. 240 Patienten eingeschlossen werden (je Kohorte bzw. Therapiearm 40-100); Es nehmen 8 deutsche Zentren teil (siehe Abbildung 1). Die Zentren nehmen gerne Patientenzuweisungen entgegen, Kontaktdaten hierfür finden sich in Tabelle 1. Tabelle 2 enthält eine Auswahl der Ein- und Ausschlusskriterien zur Studie.

Leiterin der klinischen Studie (LKP) in Deutschland ist Prof. Dr. M. Retz; ihre Aufgaben liegen in der medizinischen Durchführung der Studie, der Abwägung von Nutzen-Risiko der Studie, Umsetzung des Prüfplans in ärztlichen Belangen in Deutschland. Sie ist Ansprechpartnerin für Ethikkommission und Behörden und mit zuständig für die abschließende ärztliche Bewertung der Ergebnisse. Sponsor der Studie ist die MSD SHARP & DOHME GMBH, Haar. Die Studie ist unter der Nummer NCT02861573 bei clinicaltrials.gov registriert.

Tabelle 1: Teilnehmende Studienzentren

| Ort | Kontaktaten |
|---------------------|--|
| Braunschweig | Prof. Dr. Peter Hammerer, Tel.: 0531/595-24 92, Email: p.hammerer@klinikum-braunschweig.de |
| Essen | Prof. Dr, Viktor Grünwald, Tel: 0201 / 723-2637, E-Mail: viktor.gruenwald@uk-essen.de |
| Homburg | Prof. Dr. Michael Stöckle, Tel.: 06841/1624702, Email: michael.stoeckle@uks.eu |
| München | Prof. Dr. Margitta Retz, Tel.: 089/41 40-25 22, margitta.retz@lrz.tum.de |
| Münster | PD Dr. Martin Bögemann, Tel.: 0251/834-74 47, Email: martin.boegemann@ukmuenster.de |
| Nürnberg | Dr. Marinela Augustin, Tel.: 0911/398-77 46, Email: marinela.augustin@klinikum-nuernberg.de |
| Nürtingen | Prof. Dr. Tilman Todenhöfer, Tel.: 01520/1622246, Email: todenhoefer@studienurologie.de |
| Ulm | Dr. Friedemann Zengerling, Tel.: 0731/500-58 153, friedemann.zengerling@uniklinik-ulm.de |

Abbildung 1: Studienzentren in Deutschland

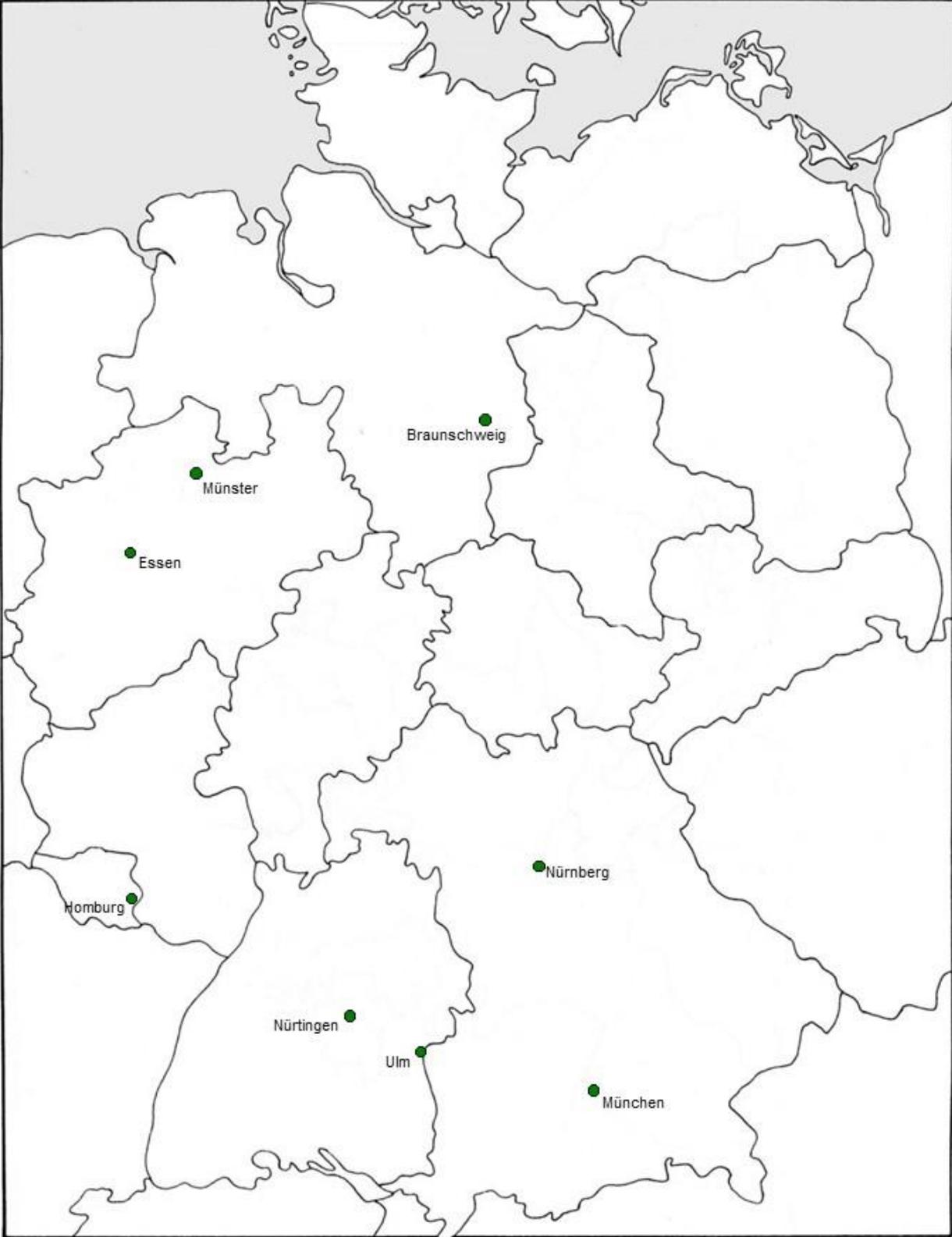


Tabelle 2: Ein- und Ausschlusskriterien der Studie (Auswahl) :

| Einschlusskriterien | Ausschlusskriterien |
|--|---|
| <ul style="list-style-type: none"> - AC-Gruppe: Histologisch oder zytologisch gesichertes Adenokarzinom der Prostata ohne kleinzellige Komponente (Kohorten E und G) - t-NE-Gruppe: Histologisch gesichertes Prostatakarzinom mit mindestens 1 % Anteil an neuroendokrin differenzierten Karzinomzellen in der Metastasenbiopsie (Kohorten F, H, I) - Vorliegen von Tumor- oder Metastasengewebe - Progression innerhalb von 6 Monaten vor Screening: <ul style="list-style-type: none"> -- PSA-Progression: mindestens zwei ansteigende Werte mit Interval ≥ 1 Woche zwischen den Messungen und PSA bei Screening ≥ 2 ng/ml -- Radiologische Progression: Weichteilläsionen gemäß RECIST 1.1 oder im Knochen (zwei oder mehr neue Läsionen im Knochenszintigramm) - Androgendeprivation mit Testosteron < 50 ng/dl - Optionale Gabe von Bisphosphonaten oder RANK-L-Inhibitoren mit stabilen Dosierungen ≥ 4 Wochen vor Behandlungsbeginn - Adäquate Organfunktion - Weitere spezifische Einschlusskriterien je nach Kohortenzugehörigkeit | <ul style="list-style-type: none"> - Vorherige monoklonale Antikörpertherapie innerhalb von 4 Wochen vor Therapiebeginn - Diagnostizierte Immunschwäche oder systemische Steroidtherapie oder andere Form der Immunsuppression innerhalb 7 Tagen vor Therapiebeginn - Vorherige Radionuklidtherapie - Vorliegen einer aktiven Autoimmunerkrankung mit Notwendigkeit einer systemischen Behandlung innerhalb der letzten 2 Jahre - Anamnese von (nicht-infektiöser) Pneumonitis, die Steroidtherapie erforderte oder aktive Pneumonitis - Vorherige Teilnahme an anderen Pembrolizumab-Studien oder vorherige Therapie mit Anti-PD-1, Anti-PD-L1, Anti-PD-L2-Präparat - Bekannte Infektion mit HIV (HIV 1/2-Antikörper) - Aktive Hepatitis B oder C - Aktive ZNS-Metastasen und/oder karzinomatöse Meningitis - Vorherige Chemotherapie oder Behandlung mit Abirateron, Enzalutamid oder Strahlentherapie innerhalb 2 Wochen vor Studientherapie |