

## VI. Metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom: Therapieoptionen

### Radionuklidtherapien

Bei der Radionuklidtherapie wird dem Patienten eine radioaktive Substanz verabreicht, die sich in bestimmten Tumorgewebe anreichert und dort auf kurze Distanz Zellen zerstört. Der Alphastrahler Radium-223 (Ra-223) ist ein Calciumanalogon, das in das Hydroxylapatit neu gebildeter Knochensubstanz eingebaut wird. Bei von Knochenmetastasen betroffenen Prostatakrebspatienten erfolgt der Einbau in erhöhtem Maß innerhalb von knochenbildenden osteoblastischen Metastasen, wie sie beim Prostatakarzinom überwiegend vorliegen. Durch Ra-223 werden dabei gezielt benachbarte Tumorzellen von energiereicher  $\alpha$ -Strahlung getroffen und sind damit einem lokalisierten zytotoxischen Effekt ausgesetzt.

Das prostataspezifische Membranantigen (PSMA) ist ein Plasmamembran-Glykoprotein, das selektiv von Prostatazellen exprimiert wird. Sein Expressionsspiegel ist in Adenokarzinomen der Prostata sehr stark erhöht. Die klinisch eingesetzten PSMA-Liganden sind kleine peptidähnliche Moleküle, die an die extrazelluläre, katalytische Domäne des PSMA binden, aber vom Enzym nicht gespalten werden können. Lutetium-177 [<sup>177</sup>Lu]-PSMA-617 ist ein radioaktiv markiertes kleines Molekül, das mit hoher Affinität an PSMA bindet, so dass die emittierten Betateilchen unmittelbar die Zellen eines mCRPC beschließen können.

#### *Knochenaffines Radionuklid Radium-223*

An der Alphasymptomatische Prostata Cancer Patients (ALSYMPCA)-Studie waren 921 Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakrebs beteiligt. Die Studienteilnehmer waren auf die Behandlungsarme mit entweder Radium-223 (sechs intravenöse Injektionen, eine alle 4 Wochen) plus die beste Standardbehandlung oder Placebo plus beste Standardbehandlung randomisiert worden. Als primärer Endpunkt war das Gesamtüberleben festgelegt worden. Unter den sekundären Endpunkten war auch die Zeit bis zum ersten symptomatischen skelettalen Ereignis – wie einer Knochenfraktur, einer Rückenmarkskom-

pression – oder bis zur Notwendigkeit einer Bestrahlung knochenbezogener Symptome.

#### *Radium-223 in Kombination mit neueren Behandlungsmethoden*

Seit Abschluss der ALSYMPCA-Studie, haben sich verschiedene neue Behandlungsmethoden des metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinoms in einem weiten Rahmen etabliert. Hierzu gehören auch die Hormontherapien der neuen Generation und in jüngerer Zeit die PARP-Inhibitoren. Insofern wird Radium-223 gegenwärtig in Kombination mit anderen Behandlungsformen untersucht. Mit der Kombination von Radium-223 und Abirateron war allerdings keine Verbesserung des skelettalen symptomatisch ereignisfreien Überlebens erreicht worden. Die Kombination war in der ERA-223-Studie bei mCRPC-Patienten im Vergleich zu Placebo sogar mit vermehrten Knochenfrakturen assoziiert (Smith et al., 2019).

Laufenden Phase-III-Studien untersuchen bei mCRPC-Patienten Radium-223 in Kombination mit Enzalutamid oder Darolutamid; sowie mit Docetaxel. Ferner sind Phase-I/II-Prüfungen im Gange, in denen die Kombinationen von Radium-223 mit Immuncheckpoint-Inhibitoren (Pembrolizumab, Nivolumab, Avelumab) als auch mit PARP-Inhibitoren (Olaparib, Niraparib) ausgelotet werden.

#### *Real-World-Daten mit Ra-223-Behandlung*

In einem Real-World-Umfeld wurden Effektivität und Sicherheit von Radium-223 retrospektiv bewertet. Dabei galt es festzustellen, welche Patienten in Finnland seit der Einführung von der Behandlung mit Radium-223 am meisten profitiert haben (Hyvääkkä et al., 2023).

Das mediane Gesamtüberleben (OS) von 160 identifizierten Patienten betrug 13,8 Monate und das mediane progressionsfreie Überleben 4,9 Monate. Blieben die Werte für die alkalische Phosphatase (ALP) vor und während der Behandlung mit Radium-223 im Normbereich, oder gelangten durch Reduktion eines erhöhten ALP-Spiegels in den Normbereich war ein längeres OS registriert worden als bei durchweg erhöhter ALP ( $p < 0,0001$ ) (Abb. 1A). Ein hoher PSA-Spiegel ( $\geq 100$  µg/l) vor der Ra-

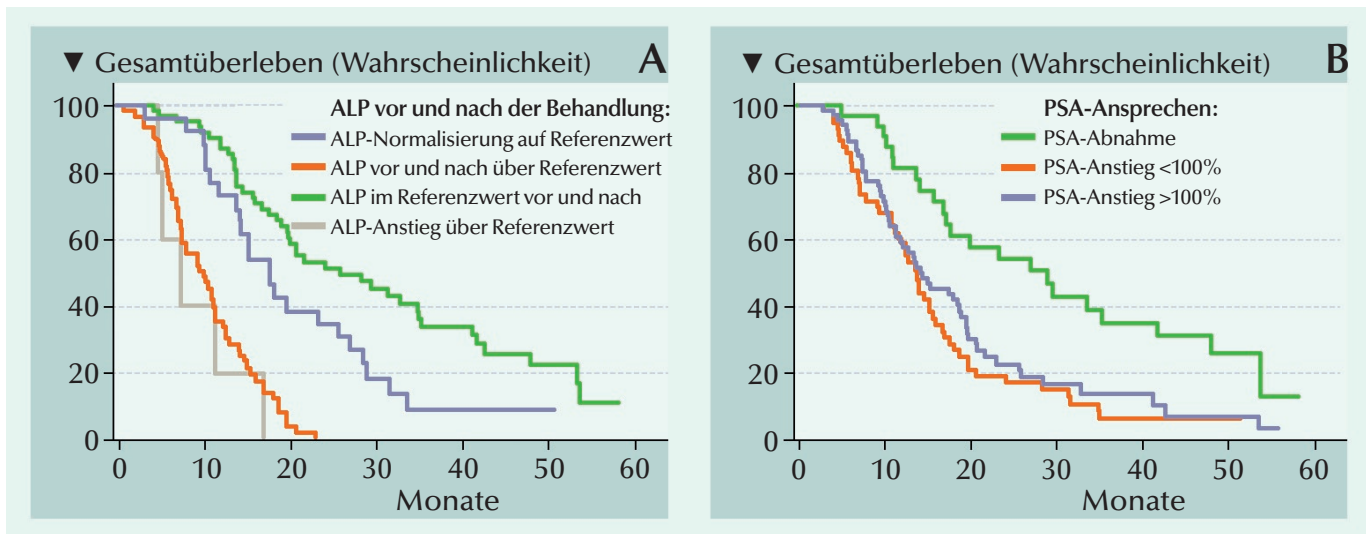


Abb. 1: Gesamtüberleben (A) entsprechend dem Ansprechen der alkalischen Phosphatase (ALP) und (B) nach PSA-Ansprechen (Hyväkkä et al., 2023).

dium-223-Behandlung bedeutete ein geringeres OS als ein niedriger PSA-Spiegel ( $<20 \mu\text{g/l}$ ) ( $p = 0,0001$ ) (Abb 1B). Die meisten Patienten (57%) hatten eine Schmerzlinde- rung erfahren, die auch Indikator für ein längeres OS war ( $p = 0,002$ ). Die Tolerierung der Radium-223-Behandlung war zufriedenstellend. Toxizitäten waren zumeist von ge- ringem Grad (Hyväkkä et al., 2023).

### *<sup>177</sup>LuPSMA plus Standardbehandlung versus alleinige Standardbehandlung*

Mit VISION einer internationalen Open-label-Studie der Phase 3 war bei Männern mit PSMA-positivem mCRPC eine Behandlung mit <sup>177</sup>LuPSMA-617 plus Standardbehandlung (SOC; standard of care) im Ver- gleich zu alleiniger SOC bewertet worden. Insgesamt 831 Patienten waren im Verhältnis 2:1 auf eine Grup- pe mit <sup>177</sup>Lu-PSMA-617 (7,4 GBq alle 6 Wochen für 6 Zyklen) plus (SOC und eine Gruppe mit alleiniger SOC randomisiert worden. Bei den Behandlungsmetho- den einer SOC waren eine zytotoxische Chemo- therapie und Radium-223 ausgeschlossen (Sartor et al., 2021; Morris et al., 2021).

Die beiden alternativen primären Endpunkte waren das von einem unabhängigen zentralen Review bewerte- te radiographische progressionsfreie Überleben (rPFS) und das Gesamtüberleben (OS).

Das radiographische progressionsfreie Überleben war in der Gruppe mit <sup>177</sup>Lu-PSMA-617 + SOC ge- genüber der Gruppe mit SOC alleine deutlich verlän- gert (Abb. 2) (medianes rPFS, 8,7 vs. 3,4 Monate; HR, 0,40;  $p < 0,001$ ). Auch für das OS wurde mit der Ra- dioligandentherapie gegenüber der SOC alleine eine deutliche Verlängerung ermittelt (medianes OS, 15,3 vs. 11,3 Monate; HR, 0,62;  $p < 0,001$ , einseitig).

Die Ergebnisse der hauptsächlich sekundären Endpunkte waren allesamt zugunsten der Gruppe mit <sup>177</sup>Lu-PSMA-617 + SOC signifikant besser als mit al- leiniger SOC. Diese beinhalten die vom unabhängigen zentralen Review bestimmten objektiven Ansprechrate (29,8% versus 1,7%) und DCR (89,0% versus 66,7%) wie auch die Zeit bis zum ersten symptomatischen skelettalen Ereignis (median 11,5 versus 6,8 Mona- te; HR, 0,50).

Hochgradige behandlungsbedingte unerwünschte Er- eignisse traten bei 52,7% der Patienten auf, die SOC in Verbindung mit <sup>177</sup>Lu-PSMA-617 erhielten, verglichen mit 38% der Patienten mit SOC alleine. Auch bei der erhöhten Rate hochgradiger behandlungsbedingter un-

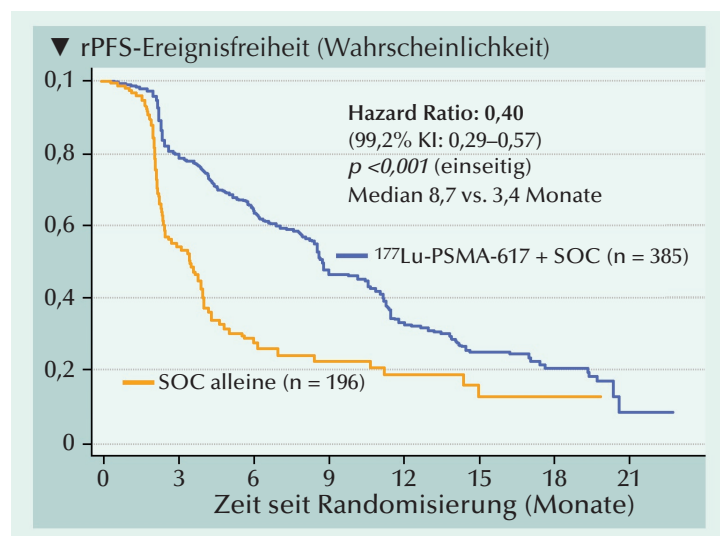


Abb. 2: Kaplan-Meier-Schätzungen des radiographisch progressionsfreien Überlebens (rPFS) nach The Prostate Cancer Clinical Trials Working Group 3 (PCWG3)-Kriterien durch einen unabhängigen zentralen Review (Sartor et al., 2021; Morris et al., 2021).

erwünschter Ereignisse wurde die Therapie mit  $^{177}\text{Lu}$ -PSMA-617 als gut tolerierbar eingeschätzt.

### $^{177}\text{Lu}$ PSMA im Vergleich mit Cabazitaxel

In der Studie TheraP wurde die Therapie mit  $^{177}\text{Lu}$ -PSMA-617 versus Cabazitaxel in der Zweitlinie bei 200 Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (mCRPC) und Progress nach Docetaxel untersucht. Vor der Randomisierung erhielten die Patienten eine diagnostische Untersuchung mit  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11 und FDG PET/CT. Von den registrierten Patienten wurden 61 aufgrund geringer PSMA-Expression oder eines diskordanten FDG-Ergebnisses nicht randomisiert. Primärer Endpunkt war die PSA-Reduktion  $\geq 50\%$  ab Therapiebeginn. Die sekundären Endpunkte umfassten u.a. das progressionsfreie Überleben (PFS) nach 12 Monaten, die Ansprechrate nach RECIST-Kriterien, Nebenwirkungen der Grade 3-4 und die Lebensqualität laut Patientenberichten.

Mit einem Follow-up von median 3 Jahren ergab sich im  $^{177}\text{Lu}$ -PSMA-617-Arm eine Reduktion des Progressionsrisikos um 38% gegenüber der Therapie mit Cabazitaxel (HR=0,62;  $p=0,0028$ ). Für das Gesamtüberleben wurde kein Unterschied registriert (OS: HR=0,97;  $p=0,99$ ). Das OS war deutlich kürzer für Patienten mit geringer PSMA-Expression oder diskordanter Ergebnisse der Voruntersuchung, die nicht in einen der beiden Studienarme eingeschlossen worden waren (Abb. 3).

Die Autoren schlussfolgerten, dass die Ergebnisse der TheraP-Studie die bevorzugte Wahl von  $^{177}\text{Lu}$ -PSMA-617 vor Cabazitaxel für Patienten mit PSMA-positivem progredientem mCRPC nach Docetaxel und AR gerichteter Therapie, auf Basis einer höheren PSA-

Ansprechrate (66% vs. 37%), dem höheren PFS-Vorteil (12-Monats-PFS-Rate 19% vs. 3%), der verbesserten Lebensqualität und einer geringeren Rate an Grad 3-4-Nebenwirkungen (33% vs. 53%) sowie dem nun gezeigten vergleichbaren Gesamtüberleben bestätigen (Hofman et al., 2021; 2022).

### Lutetium-177-PSMA-Radioligandentherapie des mCRPC in Deutschland

Auf dem ASCO GU in 2023 erläuterten Flegar et al. den Vormarsch der Lutetium-177-PSMA-Radioligandentherapie beim metastasierten CRPC in Deutschland. Die Intention ihrer Studie war es, die Dynamik der gegenwärtigen Entwicklungstendenz dieser Behandlungsmöglichkeit zu untersuchen. Die Daten des Statistisches Bundesamt (DESTATIS) machen deutlich, dass die Behandlung von mCRPC mit  $^{177}\text{Lu}$ -PSMA-Radioligandentherapie in den Jahren von 2016 bis 2020 in Deutschland als zusätzliche Therapieoption rapide zugenommen hat. Es wurden 12.553 Fälle identifiziert, bei denen die  $^{177}\text{Lu}$ -PSMA-Radioligandentherapie eingesetzt worden war. Die Anzahl der  $^{177}\text{Lu}$ -PSMA-Radioligandentherapien nahm während des Untersuchungszeitraums beständig von 1.026 auf 3.328 Therapien zu (ein Plus von 576 Radioligandentherapien/Jahr;  $p<0,005$ ). Das ist insofern eine bemerkenswerte Entwicklung, als die Therapie von der EMA erst im Dezember 2022 zugelassen wurde (Flegar et al., 2023).

Die Zulassung des auf dem Wirkstoff Lutetium- $^{177}\text{Lu}$ PSMA-617 basierenden Medikaments für die Behandlung von metastasiertem Prostatakrebs, der das Oberflächenmolekül PSMA (prostata-spezifisches Membran-Antigen) trägt, erfolgte am 13. 12. 2022 durch die europäische Kommission. jfs ◀

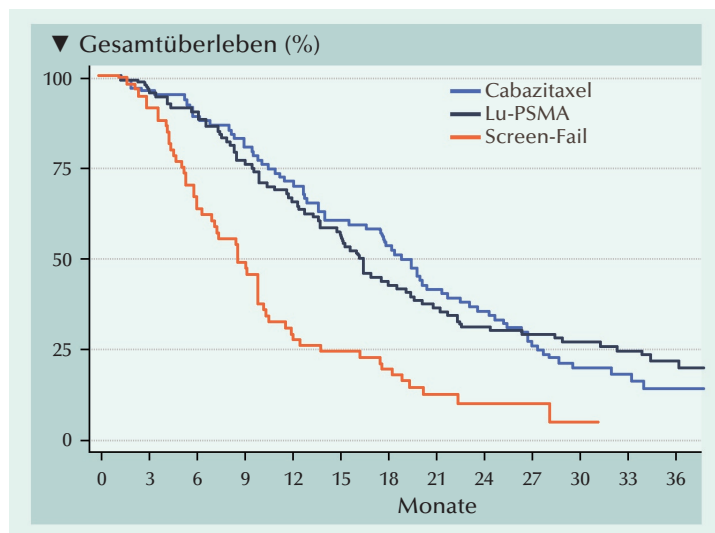


Abb. 3: Gesamtüberleben (OS) im Cabazitaxel- und Lu-PSMA-Studienarm, sowie bei Patienten, die aufgrund von geringer PSMA-Expression oder eines diskordanten FDG PET/CT-Ergebnisses nicht behandelt wurden (Screen-Fail) (Hofman et al., 2022).

Flegar L, Thoduka SG, Librizzi D, et al. 2023. Lutetium-177 PSMA radioligand therapy for metastatic castration resistant prostate cancer in Germany: Population-based data with multicenter validation from 2016 to 2020. *J Clin Oncol* 41(6\_suppl):146–146.

Hofman MS, Emmett L, Sandhu S, et al. 2021. [ $^{177}\text{Lu}$ ]Lu-PSMA-617 versus cabazitaxel in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (TheraP): A randomised, open-label, phase 2 trial. *Lancet* 2021; 397:797–804.

Hofman MS, Emmett L, Sandhu S, et al. 2022. TheraP:  $^{177}\text{Lu}$ PSMA-617 (LuPSMA) versus cabazitaxel in metastatic castration resistant prostate cancer progressing after docetaxel: Overall survival after median follow-up of 3 years (ANZUP 1603). *ASCO* 2022, Abstr. #5000.

Hyväkkä A, Kääriäinen OS, Utriainen T, et al. 2023. Radium-223 dichloride treatment in metastatic castration-resistant prostate cancer in Finland: A real-world evidence multicenter study. *Cancer Med* 12: 4064–4076.

Morris MJ, de Bono JS, Chi KN, et al. 2021. Phase III study of lutetium-177-PSMA-617 in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (VISION). *J Clin Oncol* 39 (suppl. 15) abstr LBA4.

Sartor O, de Bono JS, Chi KN, et al. 2021. Phase III study of lutetium-177-PSMA-617 in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (VISION). *N Engl J Med* 385:1091–1103.

Smith M, Parker C, Saad F, et al. 2019. Addition of radium-223 to abiraterone acetate and prednisone or prednisolone in patients with castration-resistant prostate cancer and bone metastases (ERA 223): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 20:408–419.