

Literatur des Monats Februar 2018

Behandlung mit Apalutamide und metastasenfrees Überleben beim PCa

Auswahl und Kommentar von Priv.-Doz. Dr. Lars Budäus

Apalutamide treatment and Metastasis-free Survival in Prostate Cancer

Autoren: Matthew R. Smith, for the SPARTAN Investigators et al.
New England Journal of medicine 2/2018

Hintergrund

Erhebung der Wirksamkeit von Apalutamide, einem neuen kompetitiven Androgenrezeptor Blocker, bei Patienten mit nicht-metastasiertem, kastrationsresistentem Prostatakarzinom (NM-KRPK), die ein hohes Risiko für die Entwicklung von Metastasen aufweisen.

Methoden

Es handelt sich um eine doppelblinde placebokontrollierte Phase-3-Studie bei Männern, mit nicht-metastasiertem, kastrationsresistentem Prostatakarzinom mit einer PSA-Verdopplungszeit von < 10 Monaten. Die Patienten wurden zufällig in einem 2:1 Verhältnis in die Gruppen Apalutamide (240 mg täglich) oder Placebo randomisiert. Alle Patienten erhielten weiterhin ergänzend eine LH-RH-Therapie. Der primäre Endpunkt der Studie war das metastasenfrees Überleben, definiert als Zeit von der Randomisierung bis zur ersten Detektion von Fernmetastasen per Bildgebung oder bis zum Versterben.

Ergebnisse

Insgesamt wurden 1207 Männer (806 in die Apalutamidegruppe und 401 in die Placebogruppe) randomisiert. In der geplanten Interimsanalyse nach 378 Events lag das metastasenfrees Überleben bei 40,5 Monaten in der Apalutamidegruppe im Vergleich zu 16,2 Monaten in der Placebogruppe. (Hazard ratio für Metastasen oder Tod: 0,28; 95 % Konfidenz Intervall [KI], 0,23 bis 0,35; $P < 0,001$). Die Zeit bis zur symptomatischen Progression war signifikant länger mit Apalutamide als mit Placebo (Hazard ratio, 0,45; 95 % KI, 0,32 bis 0,63; $P < 0,001$). Die Anzahl an unerwünschten Nebenwirkungen, die zum Abbruch führten lag bei 10,6 % in der Apalutamidegruppe und 7,0 % in der Placebogruppe. Die folgenden unerwünschten Ergebnisse

traten in einer höheren Rate in der Apalutamidegruppe im Vergleich zur Placebogruppe auf: Ausschlag (23,8 % vs. 5,5 %), Hypothyroidismus (8,1 % vs. 2,0 %), Frakturen (11,7 % vs. 6,5 %).

Zusammenfassung

Bei Männern mit nicht-metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom waren das metastasenfremie Überleben und die Zeit bis zur symptomatischen Progression signifikant länger mit Apalutamide im Vergleich zum Placebo.

Kommentar

Die aktuelle Literatur des Monats befasst sich mit der SPARTAN-Studie, die jüngst hochrangig im New England Journal of Medicine publiziert wurde. Im Rahmen der Studie wurde der neue Androgenrezeptor Antagonist Apalutamide, in einer bisher selten einzeln untersuchten Patientengruppe, nämlich bei Männern mit einem nicht-metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (NM-KRPK) untersucht.

Der Hintergrund dieser Analysen ist, dass in der Regel durch metastatische Absiedlungen bei allen Prostatakarzinompatienten im kastrationsresistenten Stadium Lymphknoten- und Knochenmetastasen im Verlauf auftreten. Diese führen dann in der Regel im weiteren Verlauf zu Komplikationen und zum Tod.

Die Patientengruppe von Männern mit einem nicht-metastasierten, kastrationsresistenten Prostatakarzinom ist durch die seit einigen Jahren verfügbaren hochpotenten Antiandrogene, wie z.B. initial Abiraterone und Enzalutamide und nun jüngst durch das, nun wahrscheinlich auch demnächst in Europa zugelassene, Apalutamide vermehrt in den Fokus neuer Therapieansätze und Studien gerückt. So zeigten erste Vergleiche von Enzalutamid mit dem traditionellen Antiandrogen Bicalutamid in der Subgruppe der Patienten mit einem Chemotherapie-naiven CRPC im Stadium M0 eine Verbesserung im Hinblick auf das radiologisch progressionsfreie Überleben. (STRIVE-Studie, Penson DF et al. J Clin Oncol. 2016;34:2098-106).

Diese Beobachtungen und der Trend hin zum tendenziell früheren Einsatz der potenteren Antiandrogene wird durch eine weitere, sehr ähnliche Studie mit dem Wirkstoff Enzalutamide, die ebenfalls auf dem diesjährigen GU-Asco Symposium als Abstrakt vorgestellt wurde, unterstrichen.

Im Rahmen dieser Enzalutamide basierten PROSPER-Studie wird ebenfalls in einem randomisierten, placebokontrollierten Studiendesign geprüft, ob Enzalutamide bei nicht-metastasierten, kastrationsresistenten Prostatakarzinompatienten die Entwicklung von Metastasen verzögern kann.

Es zeigte sich hierbei, dass bei Männern mit M0 CRPC und schneller PSA-Verdopplungszeit (median 3,7 Monate), durch Enzalutamide und LH RH eine 71 % Reduktion des Metastasenrisikos erreicht wurde. Das mediane, metastasenfremie Überleben war mit 36,6 Monaten bei Enzalutamide vs. 14,7 Monaten mit Placebo (HR, 0,29; P < 0,0001) in der Enzalutamidegruppe deutlich besser.

Auch bei den sekundären Endpunkten (Zeit bis zur PSA-Progression, Zeit bis zur Erstanwendung einer neuen antineoplastischen Therapie) wurde unter Enzalutamid eine signifikante Verbesserung gegenüber Placebo erreicht. In ersten Interimsanalysen wurde der Endpunkt des medianen Gesamtüberlebens noch nicht statistisch signifikant erreicht. Da sich ein 20 %

niedrigeres relatives Todesrisiko in der Enzalutamide- im Vergleich zur Placebogruppe fand, ist zu vermuten, dass dieser Aspekt sich bei längerem Follow-up jedoch ebenfalls statistisch signifikant verändern wird. Das Nebenwirkungsspektrum der PROSPER-Studie war im Allgemeinen mit den Ergebnissen früherer Studien zum CRPC vergleichbar.

In der, nur im New England Journal publizierten, Apalutamide basierten SPARTAN-Studie zeigten sich ähnliche Ergebnisse mit einer 70 % Reduktion des Metastasen- oder Todesrisikos. Auch das mediane metastasenfremde Überleben war mehr als zwei Jahre in allen Subgruppen länger (40,5 vs. 16,2 Monate)

Die Stärken der SPARTAN-Studie sind neben der regelmäßigen Bildgebung alle 16 Wochen zur Metastasendetektion, die Bestätigung einer Metastasendiagnose durch eine zweite Bildgebung im Rahmen des Studienprotokolls. Alle Bildgebungen (CT und Szintigramme) wurden darüberhinaus geblendet zentral geprüft. Dieser Aufwand repräsentiert die steigende Bedeutung der Bildgebung für das Therapiemonitoring. Interessanterweise erfolgte in der SPARTAN-Studie die Baseline Bildgebung per CT und Szintigramm. Es ist daher zu erwarten, dass der Einsatz des sensitiveren PSMA-PET in vergleichbaren, nicht-metastasierten, kastrationsresistenten Prostatakarzinompatienten wahrscheinlich im konventionellen CT und Szintigramm okkulte aber vorhandene kleinere Metastasen entdecken würde. Inwieweit die diagnostische Präzision der angewendeten Bildgebung durch eine bessere Detektion von Metastasen im Vergleich zum CT die Ergebnisse beeinflusst, sollte Gegenstand zukünftiger Analyse sein.

Auf Grund der aktuell verfügbaren Daten in der SPARTAN-Studie, die einen statistisch signifikanten Vorteil bezüglich der Zeit bis zur PSA-Progression, Zeit bis zur symptomatischen Progression und Zeit bis zu einem sekundären Progress aber nicht bezüglich des Gesamtüberlebens zeigt bleibt abzuwarten, in welcher spezifischen Indikation die Zulassung von Apalutamide erfolgt. Allerdings besteht nach einem Follow-up von bis zu 39 Monaten bezüglich des Gesamtüberlebens eine Signifikanzniveau von $p = 0,07$ bei der SPARTAN-Studie und von $p = 0,15$ bei der PROSPER-Studie nach allerdings kürzerem Follow-up. Da beide Studien den Therapiebeginn vorverlegen, wäre prinzipiell der direkte Vergleiche mit Docetaxel basierten Therapiearmen, zum gleichen, frühen Krankheitsstadium sowie die Erhebung der wirkungsvollsten weiteren therapeutischen Sequenz interessant.

Aus urologischer Sicht bleibt zu hoffen, dass sich die vielversprechenden Ergebnisse und das günstige Nebenwirkungsspektrum der beiden Medikamente ggf. nach einem längeren Follow-up auch in einen direkten Vorteil für das Gesamtüberleben übersetzten.

Darüber hinaus zeigen beide Studien, dass die Standardisierung und Reproduzierbarkeit der Bildgebung aus uro-onkologischer Sicht einen entscheidenden Anteil daran hat um die vielversprechenden onkologischen Ergebnisse beider Substanzen nach der Zulassung auch außerhalb von Studienbedingungen in der täglichen klinischen Praxis zu reproduzieren.

Literatur

1. Apalutamide treatment and Metastasis-free Survival in Prostate Cancer Matthew R. Smith, for the SPARTAN Investigators* et al., New England Journal of medicine 2/2018
2. STRIVE-Studie, Penson DF et al., J Clin Oncol. 2016;34:2098-106
3. PROSPER: A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Enzalutamide in Men With Nonmetastatic Castration-Resistant Prostate Cancer, Hussain M et al., Oral Abstract Session A - Prostate Cancer Hussain M et al. Oral Abstract Session Abstract No. 3

- [mehr Literatur zum Thema](#)
- [mehr zu Priv.-Doz. Dr. Lars Budäus](#)
- [mehr über die Martini-Klinik](#)