

Prostata POM Review 01-2022

# Der Effekt von Darolutamid auf das Überleben beim metastasierten, hormon-sensitiven PCa

Auswahl und Kommentar von PD. Dr. Hendrik Isbarn

## “Darolutamide and Survival in Metastatic, Hormone-Sensitive Prostate Cancer”

**Autoren:** Matthew R. Smith et al

The New England Journal of Medicine, März 2022

### **Hintergrund der Studie**

Darolutamid ist ein wirksamer Inhibitor des Androgenrezeptors und kann das Gesamtüberleben von Patienten mit nicht-metastasiertem, kastrationsresistentem Prostatakarzinom verlängern. Ob die Kombination von Darolutamid, klassischer Androgen Deprivation und Docetaxel das Gesamtüberleben von Patienten mit metastasiertem, hormon-sensitivem Prostatakarzinom verlängert, ist jedoch nicht bekannt.

### **Material und Methoden**

In dieser internationalen Phase-3-Studie wurden Patienten mit metastasiertem, hormon-sensitivem Prostatakarzinom 1:1 in die Behandlungsarme Darolutamid (Dosierung 1200 mg/d; jeweils zwei Tabletten 300 mg zweimal täglich) vs. Placebo randomisiert. Beide Arme erhielten zusätzlich eine Androgen Deprivation und Docetaxel. Der primäre Studienendpunkt war das Gesamtüberleben.

### **Ergebnisse**

Die primäre Studienanalyse umfasste 1.306 Patienten (651 in der Darolutamid Gruppe und 655 in der Placebo Gruppe). Bei 86,1 % dieser Patienten war bereits bei Diagnosestellung die Erkrankung metastasiert. Zum Zeitpunkt der primären Datenanalyse (25. Oktober 2021) war das Sterberisiko im Darolutamid-Arm signifikant um 32,5 % gegenüber der Placebo-Gruppe reduziert (Hazard ratio 0,68; 95 % Konfidenzintervall 0,57 – 0,80;  $p < 0,001$ ). Darolutamid zeigte darüber hinaus konstant positive Ergebnisse bei sekundären Endpunkten sowie in Subgruppenanalysen. Das Auftreten unerwünschter Nebenwirkungen war in beiden Gruppen vergleichbar und die Inzidenz der häufigsten Nebenwirkungen (Auftreten bei  $\geq 10$  % der Patienten) war bei beiden Gruppen am höchsten während der simultanen Behandlung mit Docetaxel. Die Häufigkeit von Grad 3 oder 4 Nebenwirkungen betrug 66,1 % im Darolutamid-Arm und 63,5 % im Placebo-Arm. Neutropenie war die häufigste Grad 3 oder 4 Nebenwirkung (33,7 % und 34,2 %).

## Schlussfolgerung

In dieser Studie von Patienten mit metastasiertem, hormon-sensitivem Prostatakarzinom zeigte sich eine signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens durch die Kombination von Darolutamid mit Androgen Deprivation und Docetaxel im Vergleich zu Placebo. Die Gabe von Darolutamid zeigte ebenfalls eine Verbesserung relevanter sekundärer Endpunkte. Die Nebenwirkungsrate war in beiden Behandlungsarmen vergleichbar.

## Kommentar

Für die heutige Ausgabe unserer Publikation des Monats haben wir eine aktuelle, hochrangig publizierte Studie von Smith und Kollegen ausgewählt (1), da in dieser ein hochrelevantes Thema bedient wurde, welches die Behandlung des metastasierten Prostatakarzinoms (PCa) potentiell zu verändern vermag. Noch bis vor wenigen Jahren verlief die Behandlung des metastasierten PCa zumeist so, dass zunächst eine Androgen Deprivation erfolgte (initial üblicherweise ein LHRH-Agonist/Antagonist oder ein Antiandrogen) und erst bei Abnahme / Erlöschen deren Effektivität die Therapie dann weiter intensiviert wurde. Die bereits initiale Kombination mehrerer Substanzen war (abgesehen von der kompletten Androgenblockade) eher unüblich. Diese Behandlungsstrategie wurde grundlegend nach dem Erscheinen der Daten der CHAARTED-Studie im Jahre 2015 verändert (2). Es zeigte sich in dieser Studie ein deutlicher Überlebensvorteil von im Median 13,6 Monaten durch die frühe Kombination von Docetaxel + Androgen Deprivation vs. der alleinigen Androgen Deprivation bei Patienten mit metastasiertem, hormon-sensitivem PCa. In den folgenden Jahren wurde die Effektivität weiterer Kombinationstherapien getestet und es zeigte sich wiederholt, dass der frühzeitige Einsatz von Kombinationstherapien mit einem signifikanten Gesamtüberlebensvorteil bei Patienten mit metastasierter PCa Erkrankung assoziiert ist. Insofern ist es heutzutage Standardpatienten mit primär metastasierter PCa Erkrankung eine systemische Kombinationstherapie anzubieten.

Die heute vorgestellt und diskutierte Studie ist neben der ebenfalls unlängst vollpublizierten PEACE-1-Studie (3) die zweite prospektiv randomisierte Phase-3-Studie, in welcher eine Dreifachkombination bestehend aus Docetaxel, Androgen Deprivation mittels LHRH-Agonist/Antagonist und einem Antiandrogen der neuen Generation einen statistisch signifikanten Überlebensvorteil bei Patienten mit metastasiertem, hormon-sensitivem PCa zeigte. In Zahlen ausgedrückt betragen die 4-Jahres Gesamtüberlebensraten 62,7 % vs. 50,4 %. Interessanterweise waren die Nebenwirkungsraten beider Therapiearme nahezu identisch, was unter anderem durch die relativ geringe Zahl von Medikamenten-Interaktionen von Darolutamid sowie dessen geringer Überwindung der Blut-Hirn-Schranke erklärbar ist.

Einige Punkte gilt es jedoch gesondert hervorzuheben. Erwähnenswert ist zum einen, dass Patienten in die Studie eingeschlossen werden konnten, ab einem Tumorstadium  $\geq$  M1a. Es wurde also nicht primär zwischen Patienten mit hoher vs. niedriger Metastasierungslast (gemäß den CHAARTED- oder LATITUDE-Kriterien) unterschieden, sondern es handelte sich um eine „all-comer“ Population, was für die klinische Anwendbarkeit sicherlich grundsätzlich von Vorteil ist. Insgesamt handelt es sich bei den Patienten der ARASENS-Studie um eine Hochrisiko Population (Gleason-Score  $\geq$  8 bei fast 80 % der Patienten, sehr hoher Anteil primär metastasierter Patienten etc.). Jedoch fehlen gegenwärtig noch Subanalysen, in denen die Effektivität der Dreifachkombination (ADT + Docetaxel + Darolutamid) nach Stratifizierung der Metastasierungslast (hohe vs. niedrige Metastasierungslast) evaluiert wurde. Subanalysen der PEACE-1-Studie konnten bisher keinen Überlebensvorteil der Dreifachkombination (ADT + Docetaxel + Abirateron) bei Patienten mit niedriger Metastasierungslast zeigen. Entsprechend kann nicht mit Sicherheit geschlossen werden, dass der Einsatz der Triple-Therapie auch bei Patienten mit einem Tumorstadium M1a oder nur geringer ossärer Metastasierung sinnvoll ist.

Ein weiterer wichtiger Punkt betrifft das Staging, welches mittels CT, MRT und Skelettszintigraphie erfolgte und nicht, wie es heutzutage in vielen Ländern bereits häufiger der Fall ist, via PSMA-PET-CT. Da die Sensitivität des PSMA-PET-CTs zur Metastasendetektion insbesondere bei noch kleinen Metastasen deutlich höher ist, als es bei CT, MRT und

Skelettszintigraphie der Fall ist, sollte der Einsatz der Triple Therapie bei Patienten, die im konventionellen Staging als M0 tituliert gewesen sind, und der Nachweis eines Tumorstadiums  $\geq$  M1a lediglich durch das PSMA-PET-CT erbracht wurde, ebenfalls kritisch gesehen werden.

Der wohl wichtigste zu diskutierende Punkt lautet, dass die Gabe von Docetaxel in der Initialtherapie bei Patienten mit neu diagnostiziertem, metastasierten PCa – insbesondere bei geringer Metastasenlast – gegenwärtig eine untergeordnete Rolle spielt, da die meisten Patienten eher eine Kombinationstherapie aus ADT und einem der neuen Antiandrogene wie Apalutamid oder Enzalutamid erhalten. Leider fehlen gegenwärtig valide Daten bezüglich der vergleichenden Effektivität von ADT + Antiandrogenen der neuen Generation vs. ADT + Docetaxel. Eine Subgruppenanalyse der STAMPEDE-Daten suggeriert eine vergleichbare Effektivität der Kombination aus ADT + Abirateron im Vergleich zu ADT + Docetaxel (4). Da diese Studie aber bezüglich dieses Vergleichs nicht ausreichend gepowert war, sollten diese Daten mit Vorsicht behandelt werden.

Zusammengefasst lässt sich sagen, dass die Dreifachkombination aus ADT, Docetaxel und Darolutamid im Vergleich zur Doppeltherapie, bestehend aus ADT + Docetaxel, das Gesamtüberleben von Patienten mit metastasiertem, hormon-sensiblen PCa signifikant verlängert, ohne das Nebenwirkungsprofil negativ zu beeinflussen. Allerdings sollte unserer Meinung nach dieser Therapieansatz zumindest gegenwärtig eher Patienten mit hoher Metastasierungslast sowie primär metastasierter Erkrankung vorbehalten bleiben, da der höhere Nutzen dieser Therapie bei Patienten mit low-volume-Metastasierung oder lediglich M1a Tumorstadium nicht hinreichend gesichert ist. Wenn aber eine Kombinationstherapie aus ADT + Docetaxel für die Behandlung des neu diagnostizierten, M1 PCa gewählt wird, sollte diese Therapie durch Darolutamid oder Abirateron ergänzt werden.

#### Literaturverzeichnis

1. Smith MR, Hussain MHA, Saad F, Fizazi K, Sternberg CN, Crawford ED, et al. Overall survival with darolutamide versus placebo in combination with androgen-deprivation therapy and docetaxel for metastatic hormone-sensitive prostate cancer in the phase 3 ARASENS trial. *Journal of Clinical Oncology*. 2022;40(6).
2. Sweeney CJ, Chen YH, Carducci M, Liu G, Jarrard DF, Eisenberger M, et al. Chemohormonal Therapy in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer. *New Engl J Med*. 2015;373(8):737-46.
3. Fizazi K, Galceran JC, Foulon S, Roubaud G, McDermott R, Flechon A, et al. A phase III trial with a 2x2 factorial design in men with de novo metastatic castration-sensitive prostate cancer: Overall survival with abiraterone acetate plus prednisone in PEACE-1. *Ann Oncol*. 2021;32:S1299-S.
4. Sydes MR, Spears MR, Mason MD, Clarke NW, Dearnaley DP, de Bono JS, et al. Adding abiraterone or docetaxel to long-term hormone therapy for prostate cancer: directly randomised data from the STAMPEDE multi-arm, multi-stage platform protocol. *Ann Oncol*. 2018;29(5):1235-48.

- [Prostata POM Talk](#)
- [mehr Literatur zum Thema](#)
- [mehr zu PD Dr. Hendrik Isbarn](#)
- [mehr über die Martini-Klinik](#)