

Literatur des Monats November 2019

CARD-Studie: Cabazitaxel vs. Abirteron oder Enzalutamid bei metastasiertem PCa

Auswahl und Kommentar von Prof. Dr. Gunhild von Amsberg

„Cabazitaxel versus Abiraterone or Enzalutamide in Metastatic Prostate Cancer“

Autoren: R. de Wit, J. de Bono, C.N. Sternberg, K. Fizazi, B. Tombal, C. Wülfing, G. Kramer, J.-C. Eymard, A. Bamias, J. Carles, R. Iacovelli, B. Melichar, Á. Sverrisdóttir, C. Theodore, S. Feyerabend, C. Helissey, A. Ozatilgan, C. Geffriaud-Ricouard, and D. Castellano, für die CARD Investigatoren, N Engl J Med. 2019 Sep 30. doi: 10.1056/NEJMoa1911206

Hintergrund der Studie

Im Praxisalltag kommen beim metastasierten Prostatakarzinom häufig die neuen Androgenrezeptor (AR)-gerichteten Medikamente Abirateron und Enzalutamid in direkter Abfolge oder unter „Zwischenschaltung“ einer Docetaxelbehandlung zum Einsatz. Dies dürfte auf die gute Verträglichkeit und die einfache Handhabung der oralen Medikamente zurückzuführen sein. Erste Daten zur Sequenz haben allerdings gezeigt, dass es zu einem deutlichen Effektivitätsverlust der zweiten Substanz in der Behandlungssequenz kommt, unabhängig davon, ob die Abfolge von einer Chemotherapie unterbrochen wird oder nicht. Amplifikationen, Mutationen und Splicevarianten des AR vermitteln diese Kreuzresistenz zwischen Abirateron und Enzalutamid.

Ein Wirkverlust des Docetaxels ist dagegen häufig auf eine vermehrte Expression des p-Glykoproteins in der Zellmembran zurückzuführen. Dieses energieabhängige Transportprotein schleust aktiv Chemotherapeutika aus der Tumorzelle und führt so zu einem intrazellulären Konzentrationsabfall des Docetaxels.

Das semisynthetische Taxan Cabazitaxel wurde entwickelt, um die p-Glycoprotein-vermittelte Resistenz zu überwinden; es weist eine deutlich geringere Affinität zu dem membranständigen Transporter auf (Abb. 1).



Abbildung 1: Schematische Darstellung zur Überwindung der p-Glykoprotein-vermittelten Resistenz durch Cabazitaxel (Brooks, T., et al., Mol Cancer Ther 2003; 2(11): 1195-1205. Pivot, X., et al., Annals of Oncology 2008; 19: 1547-1552. Mita, A.C., et al., Clin Cancer Res 2009; 15(2): 723-730.)

Tatsächlich konnte in einer Subgruppenanalyse der Zulassungsstudie von Cabazitaxel beim mCRPC (TROPIC) gezeigt werden, dass insbesondere auch Patienten mit einem primären Progress unter Docetaxel oder kurz nach Abschluss der Docetaxelbehandlung von der Cabazitaxel-Behandlung profitieren (Oudard et al. 2011).

Retrospektive Datenanalysen von mehr als 940 Patienten wiesen zudem einen deutlichen Überlebensvorteil der Cabazitaxel-haltigen Sequenzen im Vergleich zu einer alleinigen AR-gerichteten Medikamentenabfolge nach Docetaxelvorbehandlung auf (Maines et al. 2015).

Eine prospektive Untersuchung zur optimalen Sequenz bei mCRPC lag allerdings bislang nicht vor.

Ziel der Studie

Ziel der CARD-Studie war es, die aus den retrospektiven Daten generierte Hypothese zu überprüfen, dass Cabazitaxel in der Sequenztherapie des mCRPC nach Vorbehandlung mit Docetaxel und Abirateron oder Enzalutamid dem zweiten AR-gerichteten Medikament überlegen ist.

Methoden

In die Studie wurden insgesamt 255 Patienten randomisiert mit Cabazitaxel 25 mg/qm alle drei Wochen oder Abirateron (1000 mg/d) bzw. Enzalutamid (160 mg/d) behandelt. Voraussetzung für den Einschluss in die Studie war eine Vortherapie mit Docetaxel und dem jeweils anderen AR-gerichteten Medikament mit einer Ansprechdauer von weniger als 12 Monaten. Primärer Endpunkt war das bildmorphologische progressionsfreie Überleben (bPFS). Sekundäre Endpunkte beinhalteten das Gesamtüberleben, die Ansprechrate sowie das Sicherheitsprofil der Medikamente.

Ergebnisse

Die Studie erreichte ihren primären Endpunkt mit einem signifikant längeren bPFS von 8,0 Monaten für Cabazitaxel im Vergleich zu 3,7 Monaten mit dem zweiten AR-gerichteten Medikament (Hazard Ratio (HR) für bPFS oder Tod 0,54; 95 % Konfidenzintervall [KI], 0,40 - 0,73; $P < 0,001$). Dieser Vorteil übersetzte sich auch in ein längeres mittleres Gesamtüberleben von 13,6 Monaten für Cabazitaxel im Vergleich zu 11 Monaten für das zweite AR-gerichtete Medikament (HR für Versterben 0,64; 95 % KI, 0,46 - 0,89; $P = 0,008$). Ein PSA-Abfall $> 50\%$ wurde bei 35,7 % und 13,5 % der Patienten, ein Tumoransprechen bei 36,5 % und 11,5 % der Patienten in den beiden Behandlungsarmen beobachtet (siehe auch Tabelle 1). In einer zusätzlich durchgeführten posthoc Analyse wurde der Einfluss des jeweils eingesetzten AR-Medikaments auf die Studienergebnisse untersucht. Der Vorteil von Cabazitaxel blieb jedoch unabhängig davon bestehen, ob die Patienten als zweites orales Therapeutikum Abirateron (HR 0,44) oder Enzalutamid (HR 0,57) erhielten.

Schwerwiegende Nebenwirkungen (CTC AE G3 und höher) traten bei 56,3 % der Patienten unter Chemotherapie und in 52,4 % der Patienten unter AR-gerichteter Therapie auf.

In der Cabazitaxel-Gruppe erhielten 23,3 % der Patienten im Anschluss eine Therapie mit einem AR-gerichteten Medikament, 33,3 % der Patienten mit Enzalutamid- oder Abirateron-Therapie erhielten nach Cross-Over eine Behandlung mit Cabazitaxel.

Studien-Endpunkt	Cabazitaxel	Zweites AR-gerichtetes Medikament	HR; p-Wert
bPFS	8,0 Monate	3,7 Monate	0,54; < 0,001
mOS	13,6 Monate	11 Monate	0,64; p = 0,008
PSA-Abfall > 50 %	35,7 %	13,5 %	P < 0,001
Messbarer Rückgang des Tumolvolumens	37 %	12 %	P = 0,004
Bestätigter Rückgang von Schmerzen	45 %	19,3 %	P < 0,001
Skelettale Ereignisse	18,6 %	27,8 %	Keine Angabe

Tabelle 1: Überblick über die Behandlungsergebnisse mit Cabazitaxel bzw. dem zweiten AR-gerichteten Medikament in der CARD-Studie im Vergleich; bPFS: bildmorphologisches progressionsfreies Überleben; mOS: medianes Gesamtüberleben

Schlussfolgerung

Cabazitaxel ist nach Vorbehandlung mit Docetaxel und Abirateron oder Enzalutamid (Ansprechdauer < 12 Monate) dem jeweils anderen AR-gerichteten Medikament signifikant überlegen. Dies zeigte sich in einem signifikant verlängerten bPFS sowie einer erhöhten PSA- und Tumorsprechrate. Obwohl 33 % der Patienten nach dem zweiten AR-gerichteten Medikament Cabazitaxel erhielten, hatte die Cabazitaxel-Gruppe einen signifikanten Überlebensvorteil. Dies war unabhängig davon, ob das erste AR-gerichtete Medikament vor oder nach Docetaxel eingesetzt wurde.

Kommentar

Die häufig gute Verträglichkeit und die einfache Verabreichungsform verleiten im klinischen Alltag Arzt und Patienten dazu, zunächst die AR-gerichteten Therapien auszuschöpfen und den Einsatz von Cabazitaxel solange wie möglich hinauszuzögern.

Die CARD-Studie hat als erste randomisierte, prospektive Studie gezeigt, dass dies der falsche Weg ist und unsere Patienten tatsächlich Lebenszeit kostet. So blieb ein signifikanter Überlebensvorteil für die Cabazitaxel-Gruppe bestehen, obwohl 33 % der Patienten nach dem zweiten AR-gerichteten Medikament Cabazitaxel im Rahmen des Cross-Over erhielten. Dies verdeutlicht die Wichtigkeit eines frühzeitigen Einsatzes der Chemotherapie.

Ursache für die Zurückhaltung der Behandler und Patienten gegenüber der Chemotherapie sind neben dem intensiveren Arztkontakt häufig die befürchteten Nebenwirkungen, insbesondere in Form febriler Neutropenien. Diese potentiell lebensbedrohliche Komplikation wurde in der Zulassungsstudie von Cabazitaxel (TROPIC) bei 7,5 % der Patienten beobachtet und damit als Problem insbesondere auch für ältere und fragile Patienten identifiziert.

In der PROSELICA-Studie, einer randomisierten Phase-III-Studie, wurde daher die Nichtunterlegenheit der 20 mg/qm Dosierung im Vergleich zu 25 mg/qm alle drei Wochen untersucht. Bei vergleichbarer Effektivität (PFS und OS) konnte die Nebenwirkungsrate deutlich

reduziert werden. So konnte die Rate febriler Neutropenien von 9,2 % auf 2,1 % abgesenkt und auch die Zahl der schwerwiegenden Diarrhoen und Hämaturien jeweils mehr als halbiert werden.

In der CARD-Studie wurde aufgrund der in Europa bestehenden Zulassung die 25 mg/qm Dosierung gewählt, allerdings unter Einsatz des Wachstumsfaktors G-CSF ab Zyklus 1. Unter dieser prophylaktischen Maßnahme betrug die Rate febriler Neutropenien nur 3,2 %. Etwa jeder 5. Patient brach die Behandlung aufgrund unerwünschter Ereignisse ab. Nur zwei Patienten verstarben aufgrund von Infektionen.

Die Frage nach der optimalen Cabazitaxel-Dosierung bei älteren Patienten ab dem 65. Lebensjahr adressiert auch die Investigator-initiierte CABASTY-Studie. Hier wird Cabazitaxel in der Standarddosierung verglichen mit einer Dosierung von 16 mg/qm alle zwei Wochen, jeweils unter G-CSF-Prophylaxe.

Eine vergleichbare Studie mit Docetaxel 50 mg/qm alle zwei Wochen versus 75 mg/qm alle drei Wochen hatte eine Nichtunterlegenheit der niedrigeren Dosierung bei allerdings deutlich besserer Verträglichkeit gezeigt.

Studien zur Dosismodifikation sind für den klinischen Behandlungsalltag von unmittelbarer Relevanz, da die Ergebnisse zur optimierten Applikation zugelassener Medikamente unmittelbar unseren Patienten zu Gute kommen. An der CABASTY-Studie sind verschiedene französische und deutsche Zentren beteiligt, so auch Hamburg.

Zusammenfassend möchten wir Ihnen basierend auf den Ergebnissen der CARD-Studie, den frühzeitigen Einsatz der Chemotherapie beim metastasierten Prostatakarzinom nochmals ans Herz legen. Gerne unterstützen wir Sie hier bei Fragen oder Problemen.

- [mehr Literatur zum Thema](#)
- [mehr zu Prof. Dr. Gunhild von Amsberg](#)
- [mehr über die Martini-Klinik](#)