

09. November 2018

---

## M0-CRPC: Apalutamid im nicht-fernmetastasierten Setting

In der Phase-III-Studie SPARTAN wurde die Effektivität des Androgenrezeptor (AR)-Inhibitors - Apalutamid (240 mg/Tag) bei Männern mit nicht-fernmetastasiertem kastrationsresistenten Prostatakarzinom (M0-CRPC) und hohem Metastasierungsrisiko (PSA-Verdopplungszeit  $\leq$  10 Monate) evaluiert (1). In der randomisierten, Placebo-kontrollierten Studie wurde Apalutamid (n=806) bzw. Placebo (n=401) zusätzlich zu antiandrogener Therapie mit einem GnRH-Agonist auf das metastasenfrem Überleben (MFS) von Patienten mit M0-CRPC geprüft. Das MFS betrug in der Apalutamid-Gruppe 40,5 Monate vs. 16,2 Monate in der Placebo-Gruppe (HR=0,28; 95%-KI: 0,23-0,35;  $p < 0,001$ ). Die Zeit bis zur symptomatischen Progression war unter Apalutamid signifikant verlängert (HR=0,45; 95%-KI: 0,32-0,63;  $p < 0,001$ ). Die Rate unerwünschter Wirkungen (AEs), die zum Abbruch der Studienmedikation führten, betrug 10,6% in der Apalutamid- und 7,0% in der Placebo-Gruppe.

„Die SPARTAN-Studie hat sich einer bisher selten analysierten Gruppe angenommen, den Patienten mit einem nicht-fernmetastasierten CRPC und einem hohen Progressionsrisiko. Apalutamid verlängerte bei ihnen das metastasenfrem Überleben um ganze 2 Jahre. Eine Bildgebung erfolgte alle 16 Wochen und wurde zentral ausgewertet. Natürlich stellt sich die Frage, wie viele der Patienten mit einer sensitiveren Bildgebung (2) als der in der Studie verwendeten (z.B. PSMA-PET/CT) bereits Metastasen aufgewiesen hätten. Ich gehe davon aus, dass dieser Anteil hoch ist. Da aber alle bisherigen CRPC-Studien ebenfalls mit konventioneller Bildgebung arbeiten und die Studie auch für die Patienten mit nachweisbarer Tumorlast im kleinen Becken deutlich einen Benefit der Apalutamid-Therapie zeigt, ist die Forderung nach einer neueren Bildgebung vermutlich kein Muss.

Die Patientenpopulation war zu Studienbeginn asymptomatisch. Die insgesamt sehr gute Lebensqualität wurde durch die Einnahme von Apalutamid im Vergleich zu Placebo nicht beeinträchtigt (3). Die AEs in SPARTAN unterscheiden sich von denen der PROSPER-Studie (4) mit Enzalutamid bei M0-CRPC: Es scheint weniger kardiovaskuläre Nebenwirkungen und Todesfälle unter Apalutamid zu geben, dafür jedoch mehr Arzneimittellexantheme.

Bei Nachweis von Metastasen wurde allen Patienten eine mCRPC-Erstlinientherapie mit Abirateron angeboten. Obwohl mehr Patienten im Placebo- als im Apalutamid-Arm zum Analysezeitpunkt eine mCRPC-Therapie hatten (78% vs. 53%), war das sekundäre progressionsfreie Überleben im ursprünglichen Apalutamid-Arm länger als im Placebo-Arm. Dies entspricht auch den Studienergebnissen von CHARTED, STAMPEDE und LATITUDE bei Patienten mit metastasiertem hormonsensiblen PCA und unterstreicht, dass die frühzeitige Gabe eines potenten Medikaments von Vorteil ist. Zum Zeitpunkt der ersten Analyse war Apalutamid mit einer 30%igen Risikoreduktion zu versterben assoziiert, hier bin ich gespannt auf das weitere

## Follow-up.“

### *Literatur:*

- (1) Smith MR et al. *N Engl J Med* 2018; 378:1408-18.
- (2) Schwarzenboeck SM et al. *J Nucl Med* 2017; 58:1545-52.
- (3) Saad F et al. *Lancet Oncol* 2018;19(10):1404-16.
- (4) Hussain M et al. *NEJM* 2018;378(26):2465-74.