

26. Juli 2020

Post-hoc-Analyse der TITAN-Studie: Chemo- und Hormontherapie blieben als Folgetherapie nach Apalutamid/ADT beim mHSPC wirksam

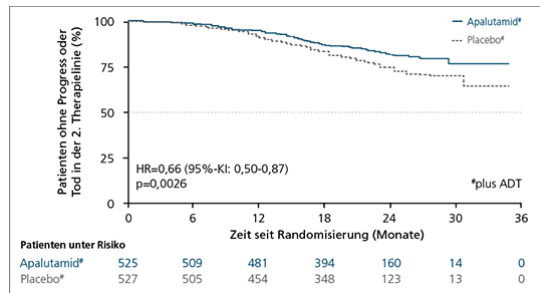
In einer Post-hoc-Analyse zur Wirksamkeit der ersten Folgetherapie (PFS2, explorativer Endpunkt) blieben nach Versagen von Apalutamid (Erleada®) plus ADT in der mHSPC-Therapie Chemo- und moderne Hormontherapien wirksam (1). Möglicher Grund könnte ein günstiges Resistenzprofil von Apalutamid sein, auf das Biomarker-Analysen hinweisen (2).

Studien zur Therapie des fortgeschrittenen Prostatakarzinoms berücksichtigen zunehmend, dass diese sequentiell erfolgt und es daher nicht ausreicht, nur eine Therapielinie zu betrachten. So wurde in der Phase-III-Studie TITAN, auf der die Zulassung von Apalutamid in Kombination mit einer Androgendepressionstherapie (ADT) für die Therapie des metastasierten hormonsensitiven Prostatakarzinoms (mHSPC) Anfang dieses Jahres basiert, u.a. das progressionsfreie Überleben 2 (PFS2) als relativ neuer, explorativer Endpunkt ermittelt. Es erfasst die Zeit von Randomisierung bis zum Progress unter der ersten Folgetherapie und erlaubt damit Hinweise darauf, ob die Wirksamkeit der ersten Folgetherapie nach Versagen von Apalutamid + ADT erhalten bleibt oder beispielsweise aufgrund von Resistenzentwicklungen eingeschränkt wird.

Folgetherapie blieb wirksam

In der zulassungsrelevanten Interimsanalyse der TITAN-Studie hatte sich für Apalutamid (n=525) im Vergleich zu Placebo (n=527) – jeweils zusätzlich mit ADT – nicht nur bei den dual-primären Endpunkten Gesamtüberleben (OS) und radiographisch progressionsfreies Überleben (rPFS) eine signifikante Überlegenheit gezeigt, sondern auch beim explorativen Endpunkt PFS2 (3, 4). Das mediane PFS2 war zum Zeitpunkt der Analyse in beiden Studienarmen noch nicht erreicht, die Hazard Ratio (HR) betrug 0,66 (95%-KI: 0,50-0,87), was einer signifikanten Verzögerung des Progresses unter der ersten Folgetherapie, d.h. der Erstlinientherapie des metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinoms (mCRPC), bei Einsatz von Apalutamid im mHSPC entsprach ($p=0,0026$) (Abb. 1) (3, 4).

Abb. 1: TITAN-Studie – signifikant längeres PFS2 (explorativer Endpunkt) bei Einsatz von Apalutamid/ADT vs. Placebo/ADT in der mHSPC-Therapie (mod. nach (4)).



Nach einer kürzlich publizierten Post-hoc-Analyse der TITAN-Studie galt dies unabhängig von der Art der hier untersuchten, lebensverlängernden Folgetherapie: Der signifikante PFS2-Vorteil bei Einsatz von Apalutamid/ADT vs. Placebo/ADT im mHSPC wurde sowohl in der Gruppe mit einer modernen Hormontherapie (HR=0,684; 95%-KI: 0,482-0,971; p=0,0326) als auch in der Gruppe mit einer Chemotherapie (HR=0,634; 95%-KI: 0,456-0,881; p=0,0062) als Erstlinientherapie im mCRPC gezeigt (1). Dies traf auf etwa die Hälfte der in die Post-hoc-Analyse eingeschlossenen Teilnehmer zu (n=277): Rund ein Drittel von ihnen hatte eine Chemotherapie mit Docetaxel und ca. ein Viertel eine antihormonelle Therapie mit Abirateron (Zytiga®) + Prednison/Prednisolon erhalten (1). Weitere Untersuchungen sind hier erforderlich, um diese Ergebnisse zu validieren.

Wenige AR-Veränderungen

Ein möglicher Grund für den in der TITAN-Studie gezeigten Erhalt der guten Wirksamkeit der Folgetherapie könnte sein, dass sich in einer während der Studie durchgeführten Biomarker-Analyse nach Ende der Therapie mit Apalutamid + ADT signifikant weniger Veränderungen des Androgenrezeptors (AR) nachweisen ließen als nach Ende der Therapie mit Placebo + ADT (48% vs. 67%; p=0,041; Baseline n=59, Therapieende n=127) (2). Hierbei handelte es sich um typische Veränderungen des AR, die zu einer Resistenzentwicklung führen und somit ggf. auch die Wirksamkeit von anderen Therapien beeinträchtigen können (2). Wie sich weiter zeigte, waren sowohl das PFS2 als auch das OS bei Patienten mit derartigen AR-Aberrationen signifikant kürzer als bei Patienten ohne diese Veränderungen (je p=0,0001) (2).

Mit freundlicher Unterstützung der Janssen-Cilag GmbH, Neuss

Petra Eiden

Literatur:

- (1) Agarwal N et al. *J Clin Oncol* 38; 2020: suppl 6; abstr 82 & Oral Presentation.
- (2) Chi KN et al. *Ann Oncol* 30; 2019: suppl_5; abstract no. 883P & Poster Presentation.
- (3) Chi KN et al. *N Engl J Med* 2019; 381: 13-24.
- (4) Chi KN et al. *J Clin Oncol* 37; 2019: 15_suppl; abstr 5006 & Oral Abstract Session.