

07. Juni 2018

---

## M0-CRPC: Apalutamid verlängert Metastasen-freies Überleben signifikant

**Apalutamid, ein Androgensignalinhibitor der nächsten Generation, hatte in der SPARTAN-Studie bei Patienten mit nicht metastasiertem kastrationsresistenten Prostatakarzinom (M0-CRPC) <sup>#</sup> das mediane Metastasen-freie Überleben (MFS), den primären Endpunkt, gegenüber Placebo signifikant verlängert (1). Eine aktuelle Auswertung der Studie vom ASCO Anfang Juni in Chicago ergab eine starke Korrelation von MFS und Gesamtüberleben, einem sekundären Endpunkt (2). Nach einer weiteren dort vorgestellten Analyse war die Wirksamkeit von Apalutamid unabhängig von der Lokalisierung der Metastasen (3).**

Patienten mit M0-CRPC und hohem Risiko (PSA-Verdopplungszeit  $\leq 10$  Monate), die in der SPARTAN-Studie nach 6, 9 oder 12 Monaten Metastasen entwickelten, hatten nach der aktuellen Analyse vom ASCO Annual Meeting ein deutlich kürzeres medianes Gesamtüberleben (OS) als Patienten, bei denen zu diesen Zeitpunkten noch keine Metastasen aufgetreten waren (2). Die Hazard Ratios (HR) betragen für diese 3 Zeitpunkte 4,55, 5,39 bzw. 6,95, die Unterschiede waren jeweils signifikant (je  $p < 0,0001$ ). Das MFS ist nach Ansicht der Autoren demnach ein starker Surrogatmarker für das OS beim M0-CRPC mit hohem Risiko. Die Identifikation von Surrogatmarkern für das Gesamtüberleben hat zum einen eine zentrale Bedeutung für Therapieentscheidungen unter Alltagsbedingungen. Zum anderen spielt sie auch eine entscheidende Rolle bei der Entwicklung von neuen Wirkstoffen insbesondere in frühen Stadien von Erkrankungen (2).

Nach einer weiteren SPARTAN-Analyse, die beim ASCO Annual Meeting vorgestellt wurde, konnte Apalutamid im Vergleich zu Placebo das Metastasierungsrisiko unabhängig von dem Ort der Metastasierung signifikant reduzieren (3). So entwickelten unter Apalutamid vs. Placebo 30% vs. 40% der Männer Lymphknoten-, 57% vs. 52% Knochen- und 13% vs. 8% Viszeral-Metastasen. Die HRs der medianen Zeiten bis zum Auftreten von Fernmetastasen (gemessen von Randomisierung bis zum radiologischen Nachweis von Metastasen: TTM) betragen für den Vergleich Apalutamid vs. Placebo bei Lymphknoten-Metastasen 0,19 ( $p < 0,0001$ ) und bei Knochenmetastasen 0,31 ( $p < 0,0001$ ) (3).

In der multinationalen, doppelblinden SPARTAN-Studie erhielten 1.207 Patienten, 2:1 randomisiert, Apalutamid versus Placebo, zusätzlich zu einer konventionellen Androgendeprivationstherapie (ADT). Apalutamid konnte bei den Patienten, die mit einer PSA-Verdopplungszeit von  $\leq 10$  Monaten einem hohen Metastasierungsrisiko ausgesetzt waren, das mediane MFS im Vergleich zu Placebo um 2 Jahre verlängern (40,5 Monate vs. 16,2 Monate) (1,4). Das Risiko für Fernmetastasen oder Tod war signifikant um 72% ( $HR = 0,28$ ;  $p < 0,001$ ) reduziert. Bei dem sekundären Endpunkt medianes Gesamtüberleben zeichnete sich ein Trend für eine Überlegenheit von Apalutamid gegenüber Placebo ab ( $p = 0,07$ ). Die weiteren sekundären Endpunkte TTM, progressionsfreies Überleben (PFS) und Zeit bis zur symptomatischen Progression waren im Median unter Apalutamid signifikant länger als unter Placebo (je  $p < 0,001$ ) (1,4).

Für M0-CRPC-Patienten gibt es bislang keine zugelassene Therapieoption. Bei schnellem PSA-Anstieg besteht jedoch ein hohes Metastasierungs- und Sterberisiko (5). Basierend auf den Ergebnissen der SPARTAN-Studie hat Janssen die Zulassung für den Einsatz von Apalutamid bei Hochrisiko-M0-CRPC-Patienten bei der European

Medicines Agency (EMA) beantragt (6).

\*Apalutamid ist in Deutschland für diese Indikation nicht zugelassen.

Quelle: Janssen-Cilag

#### Literatur:

- (1) Smith MR, et al. Apalutamide Treatment and Metastasis-free Survival in Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 2018;378(15):1408-18
- (2) Smith MR, et al. Association of metastasis-free survival (MFS) and overall survival (OS) in nonmetastatic castration-resistant prostate cancer (nmCRPC). *J Clin Oncol* 36, 2018 (suppl; abstr 5032)
- (3) Smith MR, et al. Relationship of time to metastasis (TTM) and site of metastases in patients (pts) with nonmetastatic castration-resistant prostate cancer (nmCRPC): Results from the phase 3 SPARTAN trial. *J Clin Oncol* 36, 2018 (suppl; abstr 5033)
- (4) Small EJ, et al. SPARTAN, a phase 3 double-blind, randomized study of apalutamide (APA) versus placebo (PBO) in patients (pts) with nonmetastatic castration-resistant prostate cancer (nmCRPC). Poster Session & Oral Abstract Session: Abstract 161. Presented at the 2018 ASCO Genitourinary Cancers Symposium: 8.2.2018
- (5) Smith MR, et al. Denosumab and bone metastasis-free survival in men with nonmetastatic castration-resistant prostate cancer: exploratory analyses by baseline prostate-specific antigen doubling time. *J Clin Oncol* 2013;31:3800-6
- (6) Presseinformation Janssen Pharmaceutical Companies of Johnson & Johnson vom 9.2.2018:  
[www.businesswire.com/news/home/20180209005173/en/Janssen-Submits-Marketing-Authorisation-Application-Apalutamide-Treat](http://www.businesswire.com/news/home/20180209005173/en/Janssen-Submits-Marketing-Authorisation-Application-Apalutamide-Treat).  
Letzter Zugriff: 22.5.2018