

09. Mai 2019

Metastasiertes Prostatakarzinom: Aktuelle Daten bestärken Einsatz von Abirateron

Der Androgenbiosynthese-Inhibitor Abirateronacetat (Abirateron, Zytiga®) zählt zu den Standardtherapien des metastasierten Prostatakarzinoms und hat sich sowohl in klinischen Studien als auch im Praxisalltag bewährt. Auf einer Pressekonferenz anlässlich des GU-ASCO 2019 präsentierte PD Dr. Martin Bögemann, Münster, die Daten seiner retrospektiven Real-World-Studie zur Erstlinientherapie des metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinoms (mCRPC) mit Abirateron plus Prednison/Prednisolon (Abirateron/P) (1). Dr. Eva Hellmis aus Duisburg stellte die beim GU-ASCO publizierten finalen Daten der Studie LATITUDE zu Abirateron plus Prednison beim neu diagnostizierten Hochrisiko-metastasierten hormonsensitiven Prostatakarzinom (mHSPC) sowie Erfahrungen zu dieser Indikation aus ihrer eigenen Praxis vor (2).

Behandlungsmöglichkeiten des mCRPC

In der Erstlinientherapie des nicht oder mild symptomatischen mCRPC werden entsprechend der aktuellen S3-Leitlinie bevorzugt Abirateron oder Enzalutamid empfohlen (3). Bei der Therapiewahl sollten laut Bögemann neben der Wirksamkeit auch Faktoren wie die Verträglichkeit, die Komorbiditäten des Patienten und der Patientenwunsch berücksichtigt werden.

mCRPC: Wirksamkeit im Versorgungsalltag

Abirateron/P hatte in der Zulassungsstudie COU-AA-302 eine gute Wirksamkeit bei Patienten mit nicht oder mild symptomatischem mCRPC gezeigt. So war sowohl das mediane Gesamtüberleben (OS; $p=0,0033$) als auch das mediane radiografisch progressionsfreie Überleben (rPFS; $p<0,001$), beides koprimary Endpunkte, signifikant im Vergleich zu Placebo verlängert (4,5). Die von Bögemann vorgestellte multinationale retrospektive Beobachtungsstudie untersuchte die Wirksamkeit von Abirateron/P bei Chemotherapie-naiven Patienten mit nicht oder mild symptomatischem mCRPC im Versorgungsalltag. Hier erzielte Abirateron/P ein medianes PFS von 10,8 Monaten und die Zeit bis zum Therapieversagen lag bei 10,0 Monaten (1). Somit ergänzten und bestärkten diese Daten laut Bögemann die Ergebnisse der Zulassungsstudie COU-AA-302, obwohl ältere und kränkere Patienten eingeschlossen worden waren.

In der Real-World-Studie wurden die Daten von 481 Chemotherapie-naiven Patienten mit nicht oder mild symptomatischem mCRPC ausgewertet. Die Patienten waren im Median 75 Jahre alt, 54% waren älter als 75 Jahre. Zum Vergleich: Das mediane Alter der Patienten in der COU-AA-302-Studie hatte bei 71 Jahren gelegen und nur 34% waren älter als 75 Jahre gewesen. Ein Großteil der in die Beobachtungsstudie eingeschlossenen Männer wies zudem Komorbiditäten wie kardiovaskuläre Erkrankungen, Diabetes oder Niereninsuffizienzen auf. Des Weiteren wurden in die Real-World-Studie Patienten mit einem ECOG-Status von > 2 sowie Patienten mit Viszeralmetastasen eingeschlossen, beides Ausschlusskriterien der Zulassungsstudie. Die Teilnehmer hatten zudem im Median höhere Werte des Prostataspezifischen Antigens (PSA) als die Probanden der COU-AA-302-Studie (56,2 bzw. 22,3 ng/ml) (1,6).

Gute Verträglichkeit und Lebensqualität im Behandlungsalltag

Die Verträglichkeit bei diesen älteren, komorbiden Patienten war laut Bögemann insgesamt gut: Nebenwirkungen traten bei 8,1% der Teilnehmer auf und nur 3,5% brachen die Therapie nebenwirkungsbedingt ab. Ein günstiges Nebenwirkungsprofil bzw. positive Effekte auf Patienten-berichtete Endpunkte unter Abirateron/P wurden bereits in der prospektiven Phase-IV-Studie AQUARiUS sowie einer prospektiven Phase-II-Studie zur Erstlinientherapie des nicht oder mild symptomatischen mCRPC gezeigt (7-9). Hier ergaben sich bei bestimmten Aspekten der Lebensqualität Hinweise auf Vorteile von Abirateron/P gegenüber Enzalutamid. So ließ sich in der AQUARiUS-Studie u.a. unter Enzalutamid (n=106) vs. Abirateron/P (n=105) in den ersten 6 Monaten bei einem signifikant höheren Anteil der Patienten eine klinisch relevante Verschlechterung der selbst empfundenen Beeinträchtigung der Kognition (FACT-Cognitive Function: FACT-Cog; $p=0,0004$) und der Fatigue (European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life questionnaire: EORTC QLQ-C30 Fatigue; $p=0,0047$) beobachten (7). In der ersten direkt vergleichenden, offenen Phase-II-Studie hatten sich Hinweise auf Vorteile von Abirateron/P (n=79) in Bezug auf die Lebensqualität innerhalb der ersten 24 Therapiewochen (FACT-P Domänen funktionales und physisches Wohlbefinden) ergeben. Ebenso zeigten sich Hinweise auf Vorteile in Bezug auf depressive Symptome, ermittelt anhand des Fragebogens Patient Health Questionnaire (PHQ-9, Depressionsscore) in den Wochen 4-16 (je p kleiner/gleich 0,04) (9). Beides waren sekundäre Endpunkte. Zudem trat unter Enzalutamid bei der Erfassung von Nebenwirkungen in den ersten 12 Wochen signifikant häufiger eine Fatigue auf (Nebenwirkungen bewertet nach CTCAE Version 4.0; je n=101, $p=0,003$) (8).

Wirksamkeit und Verträglichkeit über mehrere Therapielinien

Bögemann erläuterte, dass ein Entscheidungskriterium für die Wahl der Erstlinientherapie neben der Wirksamkeit und Verträglichkeit auch der Erhalt der Wirksamkeit von Folgetherapien sein könne, damit der Patient möglichst lange profitiere. Er hob hervor, dass nach mehreren retrospektiven Studien auch die prospektive Phase-II-Studie Daten generiert hatte, die darauf hinwiesen, dass Enzalutamid im Anschluss an die Behandlung mit Abirateron/P noch wirksam ist. Im Vergleich zur Therapiesequenz Enzalutamid à Abirateron/P war hier ein signifikant besseres PSA50-Ansprechen in der zweiten Therapielinie unter der Therapiefolge Abirateron/P à Enzalutamid beobachtet worden (4% vs. 31%; $p<0,001$; koprimärer Endpunkt). Auch das PSA-progressionsfreie Überleben (PSA-PFS) in der zweiten Therapielinie war signifikant länger bei Therapiestart mit Abirateron/P (median 2,7 vs. 1,3 Monate; $p<0,001$; sekundärer Endpunkt) (10). In die Studie waren Chemotherapie-naïve Männer mit mCRPC eingeschlossen worden, die in der Erstlinie randomisiert Abirateron/P oder Enzalutamid erhalten hatten (je n=101) und bei PSA-Progress oder Toxizität auf die jeweils andere Therapie umgestellt worden waren (n=65 bzw. 71) (10).

Behandlungsmöglichkeiten des mHSPC

Ab 2015/2016 wurde mHSPC-Patienten basierend auf den Daten der Studien CHAARTED und STAMPEDE zunächst häufig eine Chemohormontherapie, bestehend aus Docetaxel in Kombination mit einer Androgendprivationstherapie (ADT), empfohlen (11,12). Seit 2017 ist Abirateron/P plus ADT für die Behandlung des Hochrisiko-mHSPC zugelassen (13) und stellt für Patienten eine häufig besser verträgliche Behandlungsoption dar (2,14,15). Beim GU-ASCO wurden kürzlich die finalen Daten der LATITUDE-Studie präsentiert (2). Diese bestätigten die früheren Daten der Interimsanalysen 1 und 2, welche eine signifikante Überlegenheit von Abirateron/P im Vergleich zu Placebos (je plus ADT) gezeigt hatten (16,17).

Prospektive Phase-III-Studie zur Therapie des Hochrisiko-mHSPC

Bereits in der ersten Interimsanalyse, die zur Zulassung geführt hatte, konnte Abirateron/P plus ADT vs. Placebos plus ADT das mediane OS signifikant verlängern (nicht erreicht vs. 34,7 Monate, Hazard Ratio (HR) 0,62, $p<0,001$, koprimärer Endpunkt) (16). Das mediane rPFS, der weitere koprimäre Endpunkt, wurde unter Abirateron/P plus ADT von 14,8 auf 33,0 Monate verdoppelt (HR 0,47, $p<0,001$). Zudem vervierfachte Abirateron/P plus ADT das mediane PSA-PFS, welches für Patienten häufig eine wichtige Rolle spielt, weil sie sehr auf ihren PSA-Wert achten, (33,2 vs. 7,4 Monate, HR 0,30, $p<0,001$, sekundärer Endpunkt) (16).

Die finale Analyse bestätigte die signifikante Überlegenheit von Abirateron/P plus ADT im Vergleich zu Placebo plus ADT beim Gesamtüberleben und ergab eine signifikante Verlängerung um 16,8 Monate (53,3 vs. 36,5 Monate, HR 0,66, $p < 0,0001$) (2). Weitere Endpunkte bestärkten die deutliche Überlegenheit von Abirateron/P plus ADT: Das mediane PFS2 war signifikant verlängert (explorativer Endpunkt; 53,3 vs. 30,1 Monate, $p < 0,0001$), ebenso die Zeit bis zur Schmerzprogression (sekundärer Endpunkt; 47,4 vs. 16,6 Monate, HR 0,72, $p < 0,001$) (2,16). „Eine Verlängerung des Gesamtüberlebens um etwa 17 Monate unter Abirateron/P in der Zulassungsstudie ist ein tolles Ergebnis für unsere Patienten. Dadurch haben sie bei dieser Indikation eine hochwirksame und in den meisten Fällen besser verträgliche Alternative zu Docetaxel“, betonte Hellmis.

Nebenwirkungen

Schwere Nebenwirkungen (Grade 3 und 4) von besonderem Interesse waren Bluthochdruck ($< 23\%$ vs. $< 11\%$), Hypokaliämie (12% vs. $< 2\%$), Hepatotoxizität (9% vs. 3%) sowie kardiovaskuläre Nebenwirkungen (4% vs. 1%; jeweils Abirateron/P plus ADT vs. Placebo plus ADT) (2). Das Sicherheitsprofil von Abirateron/P stimmte mit früheren Interimsanalysen der LATITUDE-Studie überein (16,17), war also über einen längeren Beobachtungszeitraum konstant.

In die multinationale, doppelblinde Phase-III-Studie LATITUDE waren 1.199 Patienten mit neu diagnostiziertem (innerhalb von 3 Monaten vor Studieneinschluss) Hochrisiko-mHSPC eingeschlossen worden. Alle hatten ein hohes Progressionsrisiko, da mindestens 2 der 3 folgenden Risikofaktoren bei ihnen vorlagen: Gleason-Score > 8 , > 3 Knochenläsionen, > 1 Viszeralmetastase(n) (16). Studienteilnehmer erhielten entweder Abirateron/P oder Placebos je plus ADT.

Blick in die Praxis

„In der klinischen Praxis orientieren wir uns an der Evidenz, den Leitlinienempfehlungen, der persönlichen Situation des Patienten, aber auch an seinen Wünschen“, erklärte Hellmis. Als Beispiel für dieses Vorgehen führte sie einen Patienten an, der mit Pulmonal-, Knochen- und Lymphknotenmetastasen, einem Gleason-Score > 8 und einem PSA-Wert von 105 ng/ml in ihrer Praxis vorstellig geworden war. Aufgrund der Komorbiditäten (u.a. Diabetes und vorangegangener Myokardinfarkt) war er nicht für eine Chemotherapie geeignet, zudem wünschte er sich eine orale Therapieoption. Der Patient wurde infolgedessen mit Abirateron/P plus ADT behandelt und sprach laut Hellmis sehr gut und ohne nennenswerte Nebenwirkungen auf die Behandlung an. Nach 16 Monaten war der PSA-Wert unter 0,08 ng/ml gesunken, die pulmonalen sowie Lymphknotenmetastasen waren nicht mehr nachweisbar und die Knochenmetastasen nur noch undeutlich im Szintigramm zu erkennen. Der Patient war zudem beschwerdefrei, seine Lebensqualität hatte sich normalisiert.

Wirksamkeit und Verträglichkeit im Behandlungsalltag

Beide Experten betonten, dass der Versorgungsalltag oft weit von den standardisierten Bedingungen klinischer Studien entfernt sei. Patienten wären oft älter und komorbider als die in den jeweiligen Zulassungsstudien eingeschlossenen und häufig wichen Behandlungsentscheidungen in der Praxis von entsprechenden Studienprotokollen oder Leitlinien ab. Umso wichtiger seien Erkenntnisse aus dem Behandlungsalltag, die Abirateron als wirksame und gut verträgliche Therapieoption bestätigten. Weltweit wurden bereits mehr als 470.000 Patienten in 105 Ländern mit Abirateron behandelt (18).

Quelle: Janssen-Cilag

Literatur:

- (1) Bögemann M et al. Abiraterone acetate plus prednisone for the Management of Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (mCRPC). without prior use of chemotherapy: report from a large, international, real-world retrospective cohort study. *BMC Cancer* 2019; 19(1):60.
- (2) Fizazi K, et al. Abiraterone acetate plus prednisone in patients with newly diagnosed high-risk metastatic castration-sensitive

prostate cancer (LATITUDE): final overall survival analysis of a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2019. doi: 10.1016/S1470-2045(19)30082-8. [Epub ahead of print].

- (3) S3-Leitlinie 2018: www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/prostatakarzinom/ (letzter Zugriff: 01.04.2019).
- (4) Rathkopf DE et al. Updated Interim Efficacy Analysis and Long-term Safety of Abiraterone Acetate in Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer Patients Without Prior Chemotherapy (COU-AA-302). *Eur Urol.* 2014;66(5):815-25.
- (5) Ryan CJ et al. Abiraterone acetate plus prednisone versus placebo plus prednisone in chemotherapy-naïve men with metastatic castration-resistant prostate cancer (COU-AA-302): final overall survival analysis of a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2015; 16:152-60.
- (6) Ryan CJ, Smith MR, de Bono JS, et al. Abiraterone in metastatic prostate cancer without previous chemotherapy. *N Engl J Med* 2013;368:138-48 (Appendix).
- (7) Vuillemin AT et al. Six-month patient-reported outcome (PRO) results from AQUARIUS, a prospective, observational, multicenter phase 4 study in patients (Pts) with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) receiving abiraterone acetate + prednisone (AAP) or enzalutamide (ENZ). *J Clin Oncol* 36, 2018 (suppl; abstr 5058) & Poster.
- (8) Khalaf D et al. Assessment of quality of life (QOL), cognitive function and depression in a randomized phase II study of abiraterone acetate (ABI) plus prednisone (P) vs enzalutamide (ENZA) for metastatic castrate-resistant prostate cancer (mCRPC). *J Clin Oncol* 35, 2017 (suppl; abstr 5036) & Poster.
- (9) Khalaf D et al. Health-related Quality of Life for Abiraterone Plus Prednisone Versus Enzalutamide in Patients with Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer: Results from a Phase II Randomized Trial. *Eur Urol* 2018. DOI:10.1016/j.eururo.2018.12.015 [Epub ahead of print].
- (10) Khalaf D et al. Phase 2 Randomized Cross-over Trial of Abiraterone + Prednisone vs Enzalutamide for Patients with Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer (mCRPC): Results for 2nd-line therapy. *J Clin Oncol* 36, 2018 (suppl; abstr 5015) & Poster.
- (11) S3-Leitlinie Prostatakarzinom, Langversion 4.0 □ Dezember 2016, AWMF-Register-Nummer 043/022OL: <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/043-022OL.html>
- (12) Mottet N et al. EAU Guidelines on Prostate Cancer 2017: <https://uroweb.org/guideline/prostate-cancer/>
- (13) Fachinformation Zytiga®, Stand November 2017.
- (14) Sweeney CJ et al. Chemohormonal therapy in metastatic hormone-sensitive prostate cancer. *N Engl J Med* 2015; 373:737-46.
- (15) James ND et al. Abiraterone for Prostate Cancer Not Previously Treated with Hormone Therapy. *N Eng J Med* 2017; 377:338-51.
- (16) Fizazi K et al. Abiraterone plus Prednisone in Metastatic, Castration-Sensitive Prostate Cancer. *N Eng J Med* 2017; 377:352-60.
- (17) Fizazi K et al. Longer Term Preplanned Efficacy and Safety Analysis of Abiraterone Acetate + prednisone (AA + P) in patients (pts) With Newly Diagnosed High-Risk Metastatic Castration-Naïve Prostate Cancer (NDx-HR mCNPC) From the Phase 3 LATITUDE Trial. *J ClinOncol* 36, 2018 (15_suppl; abstr 5023) & Poster.
- (18) Presseinformation Janssen, Beijing, China, 4.12.2018: www.xian-janssen.com.cn/news/717.