

27. Februar 2019

Prostatakrebs: Antrag auf Zulassung für Darolutamid in den USA

Prostatakrebs ist die weltweit zweithäufigste Krebsart bei Männern (1). Im Jahr 2018 wurde Schätzungen zufolge bei etwa 1,2 Millionen Männern weltweit Prostatakrebs diagnostiziert. Rund 358.000 Patienten starben an der Krankheit (1). Prostatakrebs ist die 5-häufigste krebsbedingte Todesursache bei Männern (1). Prostatakrebs entsteht durch die Proliferation von Zellen in der Vorsteherdrüse (2). Von der Krankheit sind hauptsächlich Männer über 50 betroffen, und das Risiko einer Erkrankung steigt mit zunehmendem Alter (3). Die Behandlungsoptionen reichen von der Operation über die Strahlenbehandlung bis hin zur Therapie mit Hormonrezeptor-Antagonisten (4). Bei dieser Krebsart entwickelt sich jedoch fast immer eine Resistenz gegenüber der konventionellen Hormontherapie (5). Nun wurde die Zulassung für einen nicht-steroidalen Androgenrezeptor-Antagonist in den USA beantragt.

CRPC ist eine fortgeschrittene Form der Krankheit, bei der der Krebs selbst dann fortschreitet, wenn die Testosteronmenge im Körper auf ein sehr niedriges Niveau gesenkt wird. Bei den Behandlungsoptionen für kastrationsresistente Patienten findet eine schnelle Entwicklung statt, doch bis vor Kurzem gab es noch keine wirksamen Behandlungsmöglichkeiten für CRPC-Patienten ohne erkennbare Metastasen, bei denen unter der Androgen-Entzugstherapie der prostataspezifische Antigenspiegel (PSA) steigt. Bei Männern mit fortschreitendem nmCRPC wurde eine PSA-Verdopplung innerhalb kurzer Zeit in der Regel mit einer begrenzten Zeit bis zur ersten Metastasenbildung und zum Tod gleichgesetzt (6).

Zulassungsantrag abgeschlossen

Bayer hat für seinen Wirkstoff Darolutamid die Einreichung der Zulassungsunterlagen (Rolling New Drug Application) bei der US-Gesundheitsbehörde FDA (Food and Drug Administration) abgeschlossen. Der Zulassungsantrag, dessen Einreichung im Dezember 2018 begann, basiert auf Daten aus der Phase-III-Studie ARAMIS bei Männern mit nicht-metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (nmCRPC), die eine statistisch signifikante Verlängerung des metastasenfrenen Überlebens bei Behandlung mit Darolutamid in Verbindung mit einer Androgendeprivationstherapie (ADT) zeigen. Darolutamid plus ADT zeigte zudem im Vergleich zu Placebo plus ADT ein günstiges Sicherheitsprofil (7). Bayer hat von der US-amerikanischen Gesundheitsbehörde Food and Drug Administration (FDA) für Darolutamid zur Behandlung von Männern mit nmCRPC den sogenannten „Fast-Track“-Status erhalten. Das Pharma-Unternehmen führt auch mit anderen Gesundheitsbehörden Gespräche über die Einreichung eines Zulassungsantrags für Darolutamid. Der Wirkstoff wird gemeinsam von Bayer und Orion Corporation entwickelt.

„Trotz jüngster Fortschritte bei der Behandlung von nmCRPC besteht noch ein großer medizinischer Bedarf an neuen Behandlungsoptionen, die nicht nur die Zeit bis zum Auftreten von Metastasen verlängern, sondern auch ein günstiges Sicherheitsprofil haben, das den Patienten die Fortsetzung ihres gewohnten Alltagslebens ermöglicht. Das Aufrechterhalten der Lebensqualität ist ein besonders wichtiger Aspekt für nmCRPC Patienten, die in der Regel noch keine Symptome aufweisen“, sagte Scott Z. Fields, Bayer.

ARAMIS

Die ARAMIS-Studie ist eine randomisierte, multizentrische, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie zur Beurteilung der Sicherheit und Wirksamkeit von oral verabreichtem Darolutamid bei Patienten mit nicht-metastasiertem, kastrations-resistentem Prostatakarzinom (nmCRPC), die aktuell mit ADT behandelt werden und deren Krebs ein hohes Risiko zur Metastasierung aufweist. 1.509 Patienten wurden im Verhältnis 2:1 randomisiert und erhielten zusätzlich zur ADT entweder 2 Mal täglich 600 mg Darolutamid oder ein Placebo.

Darolutamid

Darolutamid ist ein nicht-steroidaler Androgenrezeptor-Antagonist mit einer markanten chemischen Struktur, der aufgrund seiner spezifischen chemischen Struktur mit hoher Affinität an den Rezeptor bindet und eine starke antagonistische Wirkung zeigt. Dies hemmt die Rezeptorfunktion und das Wachstum der Prostatakrebszellen. In präklinischen Studien konnte gezeigt werden, dass Darolutamid die Blut-Hirn-Schranke nur in geringem Maße überwindet (8). Dies erklärt möglicherweise auch die in der klinischen Phase-III-Studie aufgetretene geringe Rate an therapiebezogenen unerwünschten Ereignissen des Zentralnervensystems (7).

Neben der Phase-III-Studie ARAMIS für Männer mit nmCRPC wird Darolutamid auch in der Phase-III-Studie ARASENS beim metastasierten hormonsensitiven Prostatakarzinom (mHSPC) untersucht. Darolutamid ist derzeit weder von der FDA noch von der Europäischen Kommission oder einer anderen Gesundheitsbehörde zugelassen.

Quelle: Bayer

Literatur:

- (1) GLOBOCAN 2018: *Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2018. Prostate Cancer.* <http://gco.iarc.fr/today/data/pdf/fact-sheets/cancers/cancer-fact-sheets-19.pdf>. Letzter Zugriff Februar 2019.
- (2) American Cancer Society. *What is Prostate Cancer?* <https://www.cancer.org/content/dam/CRC/PDF/Public/8793.00.pdf>.
- (3) American Cancer Society. *Prostate Cancer Risk Factors* <https://www.cancer.org/content/dam/CRC/PDF/Public/8794.00.pdf>. Letzter Zugriff Februar 2019.
- (4) National Cancer Institute. *Hormone Therapy for Prostate Cancer.* <https://www.cancer.gov/types/prostate/prostate-hormone-therapy-fact-sheet>. Letzter Zugriff Februar 2019.
- (5) Nakazawa, Mary; Paller, Channing; Kyprianou, Natasha. *Mechanisms of Therapeutic Resistance in Prostate Cancer.* *Curr Oncol Rep* (2017) 19:13.
- (6) Howard, Lauren; Moreira, Daniel M; DeHoedt, Amanda; Aronson, William J. et al. *Thresholds for PSA doubling time in men with non-metastatic castration-resistant prostate cancer.* *BJU Int* 2017; 120: E80-E86.
- (7) Fizazi, Karim; Shore, Neal; Tammela, Teuvo et al. *Darolutamide in Nonmetastatic Castration-Resistant Prostate Cancer.* *N Engl J Med.* 2019; doi: 10.1056/NEJMoa1815671.
- (8) Moilanen, Anu-Maarit; Riikonen, Reetta; Oksala, Riikka, et al. *Discovery of ODM-201, a new-generation androgen receptor inhibitor targeting resistance mechanisms to androgen signaling-directed prostate cancer therapies.* *Sci Rep.* 2015; 5:12007.