

DGU 2014: Aktualisierung der S3-Leitlinie/ mCRPC: Abirateron in der Erstlinie empfohlen

Auf dem diesjährigen Kongress der Deutschen Gesellschaft für Urologie (DGU) wurde die aktuelle Version der S3-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie des Prostatakarzinoms (PCa) vorgestellt. Zu den empfohlenen Erstlinienoptionen bei nicht oder mild symptomatischen Patienten mit metastasiertem, kastrationsresistentem Prostatakarzinom (mCRPC) gehört auch Abirateronacetat (Zytiga®). Nach der kürzlich präsentierten finalen Analyse der Zulassungsstudie COU-AA-302 kann der Androgenbiosynthese-Hemmer gegenüber Placebo das Überleben bei dieser Indikation signifikant verlängern.

Die aktuelle Version der S3-Leitlinie zum Prostatakarzinom rät mit Empfehlungsgrad B, dass einem nicht oder gering symptomatischen Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (mCRPC), der sich gegen ein abwartendes Verhalten und für die Umstellung der Behandlung entschieden hat, als Erstlinientherapie Abirateron (aktiver Metabolit von Abirateronacetat) angeboten werden sollte (1).

Zu Docetaxel und zu Sipuleucel-T, welches nur bei fehlendem Nachweis viszeraler Metastasen empfohlen wird, gibt es eine "kann"-Empfehlung mit Empfehlungsgrad 0 bei diesen Patienten. "Mit Abirateron wurde jetzt in der S3-Leitlinie¹ eine Erstlinientherapie für mCRPC-Patienten aufgenommen, die in Deutschland seit Ende 2012 zugelassen ist. Neben den guten Ergebnissen aus der Zulassungsstudie COU-AA-302^{2,3} ist dies eine weitere Bestätigung des Einsatzes von Abirateron bei dieser Indikation", betonte Prof. Dr. Kurt Miller, Direktor der Klinik für Urologie der Berliner Charité.

Signifikante Verlängerung des Überlebens in finaler Analyse

In der Phase-III-Studie COU-AA-302 hatten 1.088 nicht oder mild symptomatische mCRPC-Patienten, bei denen eine Chemotherapie noch nicht indiziert war, Abirateronacetat (n=546) oder Placebo (n=542) - je plus Prednison/Prednisolon - (Abirateron vs. Placebo) erhalten (2,3). Laut Miller lag das Gesamtüberleben in der finalen Analyse, die nach einem medianen Follow-up von 49,4 Monaten erfolgte und Ende September beim diesjährigen Kongress der European Society for Medical Oncology (ESMO) vorgestellt wurde, unter Abirateron vs. Placebo bei 34,7 vs. 30,3 Monaten (2). Die Teilnehmer unter Abirateron lebten somit im Median 4,4 Monate länger, das relative Risiko zu versterben wurde um 20% reduziert, der Unterschied war signifikant (Hazard Ratio (HR) 0,80), $p=0,0027$, vorgegebenes Signifikanzniveau: $p=0,0384$). "Die Signifikanz wurde erreicht, obwohl 44% der Patienten im Placebo-Arm - wie vom Protokoll vorgesehen, beispielsweise aufgrund eines Progresses - zu Abirateron wechselten", hob Miller hervor (2).

Signifikante Überlegenheit bei weiteren Endpunkten

Zuvor, in der letzten geplanten, dritten Interimsanalyse, hatte Abirateron bereits das radiologisch progressionsfreie Überleben - wie das Gesamtüberleben ein koprimärer Endpunkt - im Vergleich zu Placebo signifikant von im Median 8,2 auf 16,5 Monate (HR 0,52, $p < 0,0001$) verlängert (3). Zudem war Abirateron vs. Placebo bei allen sekundären Endpunkten überlegen gewesen: So verzögerte es die mediane Zeit bis zum Beginn der Chemotherapie ($p < 0,0001$), bis zum Beginn der Opiattherapie ($p = 0,0002$), bis zum PSA-Progress ($p < 0,0001$) und bis zur Verschlechterung des ECOG-Status (Eastern Cooperative Oncology Group) ($p = 0,005$) signifikant. Das mediane Gesamtüberleben hatte bei 35,3 (Abirateron) vs. 30,1 (Placebo) Monaten (HR 0,79, $p = 0,0151$, Follow-up median 27,1 Monate) gelegen. "Es zeigte sich ein starker Trend für eine Überlegenheit, doch hier erreichte der Unterschied das für diese Analyse vorgegebene Signifikanzniveau von $p = 0,0035$ noch nicht", erläuterte Miller (3).

Früher Beginn der Abirateron-Therapie?

Nach seinen Angaben profitieren die Patienten womöglich besonders, wenn sie Abirateron früh im Rahmen der Indikation erhalten (4). Denn gemäß einer Post-hoc-Analyse der Daten aus der dritten Interimsanalyse konnte Abirateron gegenüber Placebo - anders als in der Gesamtgruppe in dieser Analyse - in der Günstige-Prognose-Gruppe, die aus 560 Patienten mit niedrigem PSA-Wert (≤ 114 ng/ml) und ohne tumorbedingte Schmerzen (Brief Pain Inventory Short Form, Frage 3: Score 0-1) bestand, die Sterblichkeit signifikant reduzieren (HR 0,608, $p = 0,0016$). Nach Auswertung der Kaplan-Meier-Kurven lebten in dieser Gruppe nach 36 Monaten unter Abirateron noch etwa 70% der Männer. "Das könnte dafür sprechen, Abirateron nach Versagen der Androgendeprivation bereits einzusetzen, wenn der Patient noch einen niedrigen bzw. mäßig erhöhten PSA-Wert und noch keine Schmerzen hat", hob Miller hervor (4). Der Androgenbiosynthese-Hemmer hatte im Dezember 2012 basierend auf der Studie COU-AA-302 die Indikationserweiterung erhalten für die Behandlung in Kombination mit Prednison/Prednisolon von nicht oder mild symptomatischen mCRPC-Patienten, bei denen nach Versagen der Androgendeprivation eine Chemotherapie noch nicht klinisch indiziert ist (5).

Literaturhinweis:

- (1) Deutsche Gesellschaft für Urologie e.V. Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms. Version 2.2 - 2. Aktualisierung 2014. Konsultationsfassung 2014
- (2) Ryan CJ et al. Final overall survival (OS) analysis of COU-AA-302, a randomized phase 3 study of abiraterone acetate (AA) in metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) patients (pts) without prior chemotherapy. ESMO 2014 Congress, Madrid, Spanien, 26.-30.9.2014: Abstr 5936
- (3) 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 Mar 6. pii: S0302-2838(14)00185-7. doi: 10.1016/j.eururo.2014.02.056. [Epub ahead of print]
- (4) Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Janssen-Cilag GmbH, Abirateronacetat (Zytiga®), Modul 4 A. Stand 14.01.2013: www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/60/
- (5) Aktuelle Fachinformation Zytiga®

Quelle: Janssen-Cilag